

Synthèse et analyse de l'Afipa sur les données scientifiques COVID-19 / AINS

Des inquiétudes concernant l'utilisation de l'ibuprofène dans le cadre de la COVID-19 sont apparues suite à la recommandation du Ministre Français de la Santé et de la Direction Générale de la Santé (DGS) d'éviter d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et en particulier l'ibuprofène, pour traiter les symptômes de la COVID-19 [1] diffusée le 14 mars 2020. Cela a déclenché un débat dans les réseaux sociaux et médias grand public ainsi que dans la communauté scientifique, amplifié par l'hypothèse selon laquelle l'ibuprofène pourrait augmenter l'expression de l'ACE2 [2]. À ce stade de la pandémie, il y avait peu de preuves cliniques pour confirmer ou réfuter une telle hypothèse ou pour déconseiller le recours aux AINS.

Depuis lors, de nombreuses études ont été publiées au sujet de l'impact des AINS sur la gravité de la COVID-19. De même, plusieurs prises de position des autorités sanitaires internationales ont été publiées.

Dès les premières communications sur ce sujet, les laboratoires pharmaceutiques membres de l'Afipa qui commercialisent des spécialités à base d'ibuprofène, ont proactivement surveillé la situation afin de garantir une analyse rigoureuse des données et des éléments scientifiques qui pourraient documenter tout impact potentiel de l'ibuprofène sur l'aggravation de la COVID-19 et d'autres infections. L'objectif étant de protéger les patients et la population ainsi que de garantir un bon système de soin de santé.

Dans l'intérêt de la santé publique et des patients, tout en reconnaissant la nature critique de la pandémie COVID-19, **cette revue scientifique a pour but de fournir un aperçu de l'ensemble actuel de la littérature scientifique et des preuves disponibles sur l'utilisation des AINS dans le contexte de COVID-19.** Ceci dans le but de garantir que les patients et les professionnels de santé aient accès à des informations pondérées, factuelles et cohérentes concernant les risques et avantages d'une utilisation appropriée de l'ibuprofène.

Contexte et historique

Avant la pandémie de COVID-19, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avait mis en garde contre l'utilisation de l'ibuprofène en cas d'infection, suite à une enquête de pharmacovigilance initiée en juin 2018 [3, 4]. Le risque décrit dans le rapport suggèrait que l'utilisation d'AINS impacterait les défenses de l'organisme lors d'un épisode infectieux en plus d'un effet communément appelé «masquage des symptômes». En conséquence, deux signaux de pharmacovigilance avaient été envoyés par l'ANSM à l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant le rôle potentiellement aggravant de l'ibuprofène dans le cadre d'infections.

Le PRAC (Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance de l'EMA) a publié ses conclusions le 11 mai 2020 : le rôle de masquage des symptômes a été reconnu [5]. En outre, le libellé adopté précise que cet effet n'est observé que «dans la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle».

L'hypothèse selon laquelle l'effet anti-inflammatoire des AINS favorise les infections en réduisant les défenses de l'organisme, point soulevé par l'ANSM, n'a pas été retenue par le PRAC.

La principale référence mentionnée dans la revue du PRAC et citée dans le rapport d'experts sur l'aggravation des infections virales était Le Bourgeois et al. (2016) [6]. Des limites de cet article ont été identifiées dans le cadre de l'examen réalisé par le PRAC, en particulier l'une d'elles identifiée par le rapporteur suédois était que cette étude était réalisée en milieu hospitalier. La représentativité de l'exposition dans l'ensemble de la population à risque a été jugée discutable du fait du groupe contrôle constitué en milieu hospitalier. Une autre limite de cette étude est liée au fait que les auteurs ont exclu les cas avec une période afebrile inférieure à 24h entre la guérison des symptômes d'infection virale des voies respiratoires basses et le diagnostic d'empyème. Les auteurs n'ont pas défini l'apyrexie ni précisé dans les critères d'exclusion la notion d' «absence d'antipyrétique sur la même période». On ne sait donc pas si l'absence de fièvre aurait pu être expliquée par une exposition à des médicaments antipyrétiques. En outre, l'État membre responsable de la procédure (le Danemark) a souligné que l'étude était de petite taille et qu'il y avait une possibilité de biais de rappel et de biais protopathique. Le PRAC a également mentionné l'instauration retardée d'un traitement approprié comme une limitation. Ces commentaires ont été renforcés par un autre État membre dans le cadre des commentaires sur le rapport d'évaluation.

Ainsi, le libellé concernant l'infection virale des voies respiratoires inférieures n'a pas été retenu par le PRAC pour inclusion dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) des médicaments contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène.

En parallèle, la question théorique sur l'innocuité de l'utilisation de l'ibuprofène dans la COVID-19 a été soulevée suite à la démonstration d'un mécanisme potentiellement responsable de l'augmentation de l'expression de l'ACE2 dans un modèle animal unique [7]. Le fondement de cette hypothèse repose sur une seule étude chez le rat diabétique et n'a pas été vérifié cliniquement. Cette notion reprise dans d'autres publications [2] a conduit à d'autres hypothèses non vérifiées selon lesquelles une expression accrue de l'ACE2 conduirait à une plus grande sensibilité à l'infection virale et/ou à une augmentation de la charge virale dans les cellules, augmentant la gravité de l'infection et conduisant à une aggravation des pronostics. Nous discuterons plus en détail de l'hypothèse ACE2 au cours de cette analyse.

Il est admis communément que la prise de décision clinique doit être fondée sur un avis scientifique équilibré et sur la médecine fondée sur les preuves [8].

La production et l'analyse de preuves sont essentielles à la fourniture d'informations scientifiques sur les traitements destinées à guider les professionnels de santé dans la prise en charge de la maladie et à éclairer les décisions des patients en terme d'automédication, en particulier en période de crise.

Il est reconnu qu'il est difficile de mener des essais contrôlés randomisés (ECR) prospectifs dans ces conditions [9]; aussi une évaluation approfondie des données pharmaco-épidémiologiques émergentes, ainsi que de la littérature sur la pharmacologie de l'ibuprofène, a été menée afin de comprendre les preuves de manière la plus détaillée possible.

Ces données évaluées à ce jour sont résumées ci-après, en reconnaissant les limites (telles que le biais protopathique) de ce type de données par rapport à celles générées dans les essais contrôlés randomisés.

Études épidémiologiques

Au 25 septembre 2020, quatorze études distinctes ont été réalisées en vue de déterminer l'existence d'éléments de preuve à l'appui d'une interaction entre les AINS et la COVID-19 [10-23]. Il est important de noter qu'au moment de la rédaction de ce document, deux de ces études n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation par un comité de lecture, nous les avons néanmoins partagées dans le tableau 1 pour l'exhaustivité des preuves [11, 23].

Les études de cohorte observationnelles ou rétrospectives présentent des limites inhérentes à leur nature qui font que les preuves qu'elles présentent sont de qualité inférieure à celles présentées par les ECR ou les revues systématiques (ces dernières étant classées comme le meilleur niveau de preuve disponible par l'Oxford Center for Evidence Based Medicine, OCEBM [24]). Chacune des études disponibles qui étudie l'impact de l'exposition aux AINS au cours de la COVID-19 varie dans sa méthodologie, ce qui a des conséquences sur la qualité du résultat final établi. Par exemple, chaque étude varie en fonction de facteurs tels que le nombre de patients exposés aux AINS (ou à l'ibuprofène en particulier), les antécédents d'exposition avant l'infection, la dose et/ou la durée de l'exposition aux AINS auxquelles le sujet a été exposé, la prise en compte des comorbidités et des traitements concomitants, la manière dont les AINS ont été délivrés (sur ordonnance ou en vente libre), la méthodologie statistique et sa validité ainsi que le critère d'évaluation principal étudié.

De nombreuses études se sont appuyées sur les données de prescription de médicaments pour l'identification de l'utilisation des AINS. Par conséquent, la pertinence d'une utilisation en automédication et l'exposition aux doses et durée d'ibuprofène en vente libre peuvent varier dans le contexte de la pandémie.

Ces études rétrospectives de cohorte ou de registre n'ont pu démontrer collectivement un risque associé à l'utilisation des AINS, et en particulier de l'ibuprofène, dans l'aggravation ou l'augmentation de la vulnérabilité à la COVID-19.

Le tableau 1 résume les études disponibles à ce jour sur le thème de l'exposition aux AINS / ibuprofène et à la COVID-19.

L'hypothèse ACE2

L'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) est une enzyme exprimée par de nombreuses cellules, en particulier dans les poumons, elle joue un rôle protecteur important dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

Au début de la pandémie, il a été établi que le virus du SRAS-CoV-2 doit se lier à cette enzyme pour pouvoir infecter les cellules, c'est pourquoi on dit que l'ACE2 agit comme un "récepteur" du SRAS-CoV-2. Il a été suggéré que l'ibuprofène (ainsi que d'autres médicaments ou affections) augmente l'expression de l'ACE2, favorisant ainsi l'infection, comme décrit dans une publication du Lancet Respiratory [2]. L'hypothèse selon laquelle l'ibuprofène augmente l'expression de l'ACE2 est basée sur une étude sur un modèle animal unique et n'a été confirmée par aucune autre étude non clinique, ni étayée par des observations cliniques [25].

Cette même préoccupation a également remis en question la sécurité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) qui sont utilisés dans le traitement des patients souffrant d'hypertension artérielle, de problèmes cardiaques ou de maladies rénales. En conséquence, en juin 2020, l'EMA a publié un communiqué de presse indiquant que les études observationnelles impliquant l'utilisation régulière d'IEC et d'ARA2 n'avaient pas montré d'effet de ces médicaments sur le risque accru d'être infecté par le SRAS-CoV-2 ou d'avoir un impact négatif sur le pronostic des patients atteints de la COVID-19 [26].

D'autres publications [27] indiquent que les formes sévères de COVID-19 avec SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë) sont liées à des réponses inflammatoires excessives connues sous le nom de «tempêtes cytokiniques», qui peuvent être associées à des niveaux plus faibles d'ACE2 protecteur. Des niveaux inférieurs d'ACE2 entraînent un excès d'angiotensine II, qui est non seulement un peptide vasoconstricteur, mais aussi pro-inflammatoire et pro-fibrotique et qui provoque une rétention hydro-electrolytique.

Il est également important de noter que des hypothèses ont été formulées concernant un bénéfice potentiel de l'utilisation de l'ibuprofène dans l'amélioration des résultats chez les patients COVID-19 sévères et plusieurs nouveaux ECR (y compris l'essai LIBERATE dans la COVID-19 [28]), ont été lancés pour évaluer son efficacité dans ce contexte.

En résumé, il n'existe actuellement aucune preuve clinique ou pharmacologique solide d'une interaction entre l'ibuprofène et le SRAA qui pourrait entraîner un risque potentiel d'aggravation de l'infection par la COVID-19. [25].

Position des autorités sanitaires étrangères et internationales

Il n'y a actuellement aucune recommandation qui vise à éviter l'utilisation de l'ibuprofène dans le cadre de la COVID-19 de la part des principales agences sanitaires en dehors de la France [29-33]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et divers autres organismes et autorités sanitaires (y compris la MHRA, le NHS, le NICE, la TGA) ont publié des déclarations reconnaissant l'absence de données scientifiques concluantes associant l'utilisation de l'ibuprofène à une augmentation de la gravité des symptômes de la COVID-19 [29-33].

Conséquences possibles de la limitation de l'accès à l'ibuprofène dans le cadre de l'automédication

Déconseiller le recours à l'ibuprofène laisse peu d'options alternatives d'analgésiques / antipyrétiques en cas de nécessité. Ces alternatives ne conviennent pas nécessairement aux personnes pour lesquelles elles sont contre-indiquées, limitant ainsi la possibilité d'un soulagement symptomatique significatif de leurs symptômes de la COVID-19.

En résumé, les éléments de preuve présentés dans ce document scientifique confirment, sur la base de la totalité des données actuellement disponibles, que :

- Il n'existe pas d'éléments scientifiques pour affirmer que l'ibuprofène est inapproprié pour traiter la fièvre et les douleurs associés à la COVID-19,
- Il n'existe pas d'éléments scientifiques pour affirmer que l'ibuprofène augmente le risque de contracter la COVID-19,
- Il n'existe pas d'éléments scientifiques pour affirmer que l'ibuprofène aggrave le pronostic de la COVID-19.

Conclusion

La compréhension commune de l'utilisation de l'ibuprofène dans le contexte de la COVID-19 est passée d'une explication basée sur l'hypothèse d'un mécanisme d'action en mars 2020 à une compréhension davantage fondée sur des preuves et justifiée par un nombre croissant de résultats d'études épidémiologiques chez des patients en vie réelle.

En outre, toute interaction pharmacologique entre les AINS et l'infection au SARSCOV-2 est désormais remise en question.

Les études présentées fournissent des preuves scientifiques qui contredisent l'hypothèse selon laquelle l'ibuprofène aggraverait les symptômes de la COVID-19.

Les éléments présentés dans ce document confirment qu'à la connaissance de l'Afipa, il n'existe actuellement aucune preuve scientifique pour suggérer que l'ibuprofène ne puisse pas être utilisé pour traiter les symptômes de fièvre et de douleur associés à la COVID-19.

Cette absence d'effet délétère justifie une réévaluation des recommandations actuelles sur la base d'un rapport risque / bénéfice fondé sur des preuves.

Références

1. Day, Michael. "Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen." (2020). *BMJ* 2020;368:m1168.
2. Fang, Lei, George Karakiulakis, and Michael Roth. "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?." *The Lancet. Respiratory Medicine* 8.4 (2020): e21. [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e54].
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT 012018023
https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/8ef78d196ab8efcd32ce58e6a3ac0791.pdf [Last accessed September 2020].
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Rapport d'expertise : infection RAPPORT D'EXPERTISE INFECTIONS BACTERIENNES GRAVES (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'IBUPROFENE ou le KETOPROFENE.
<https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport+ PV A INS-Tours Marseille +2019.pdf> [Last accessed September 2020].
5. European Medicine Agency (EMA) - PRAC recommendations on signals : Ibuprofen; ketoprofen; and fixed-dose combinations – Serious exacerbation of infections.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf [Last accessed September 2020].
6. Le Bourgeois, Muriel, et al. "Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study." *The Journal of pediatrics* 175 (2016): 47-53.
7. Qiao, Weili, et al. "Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats." *Cardiology* 131.2 (2015): 97-106.
8. Akobeng, Anthony K. "Principles of evidence based medicine." *Archives of disease in childhood* 90.8 (2005): 837-840.
9. Role of Ibuprofen and Other Medicines on Severity of Coronavirus Disease 2019. Etude RISC. **NCT04383899** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383899> [Last accessed September 2020].
10. Bruce, Eilidh, et al. "Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19." *Journal of clinical medicine* 9.8 (2020): 2586.
11. Castro, Victor M., et al. "Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records." *medRxiv* (2020). *Non Peer reviewed*
12. Choi, Min Hyuk, et al. "Clinical characteristics and disease progression in early-stage COVID-19 patients in South Korea." *Journal of clinical medicine* 9.6 (2020): 1959.
13. Gianfrancesco, Milena, et al. "Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry." *Annals of the Rheumatic Diseases* (2020).
14. Hwang, Jong-moon, et al. "Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study." *Neurological Sciences* 41.9 (2020): 2317-2324.
15. Imam, Zaid, et al. "Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States." *Journal of Internal Medicine* (2020).
16. Jehi, Lara, et al. "Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19." *PloS one* 15.8 (2020): e0237419.

17. Jeong, H. E., et al. "Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study [published online ahead of print July 27, 2020]." *Clin Infect Dis* 10.
18. Kragholm, Kristian et al . "Association Between Prescribed Ibuprofen and Severe COVID-19 Infection: A Nationwide Register-Based Cohort Study." *Clin Transl Sci* 2020 Sep 24. doi: 10.1111/cts.12904
19. Lund, Lars Christian, et al. "Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study." *PLoS Med* (2020) 17(9): e1003308.
20. Montastruc, François et al. "Pharmacological characteristics of patients infected with SARS-Cov-2 admitted to Intensive Care Unit in South of France." *Therapie* (2020) 75(4): 381-384.
21. Rinott, Ehud, et al. "Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients." *Clinical Microbiology and Infection* (2020).
22. Samimagham, Hamid Reza, et al. "The Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with COVID-19 Severity and Mortality." *Archives of Clinical Infectious Diseases* In Press.
23. Wong, Angel YS, et al. "OpenSAFELY: Do adults prescribed Non-steroidal anti-inflammatory drugs have an increased risk of death from COVID-19?." *medRxiv* (2020). *Non Peer reviewed*
24. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Available at: <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [Last accessed September 2020].
25. Smart, Lucinda, et al. "A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality." *Inflammopharmacology* (2020): 1-12.
26. EMA. 2020. *Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/latest-data-support-continued-use-ace-inhibitors-arb-medicines-during-covid-19-pandemic> [Last accessed September 2020].
27. Zhang, Xiaoqing, Shuren Li, and Shaoqian Niu. "ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS." *Postgraduate Medical Journal* (2020).
28. LIBERATE Trial in COVID-19 (LIBERATE). **NCT04334629** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629> [Last accessed September 2020].
29. Food and Drug Administration - FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19> [Last accessed September 2020].
30. European Medicine Agency - EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> [Last accessed September 2020].
31. World Health Organisation - The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) [Last accessed September 2020].
32. Commission on Human Medicines - Commission on Human Medicines advice on ibuprofen and coronavirus (COVID-19) <https://www.gov.uk/government/news/commission-on-human-medicines-advice-on-ibuprofen-and-coronavirus-covid-19> [Last accessed September 2020].
33. The National Health Service - How to treat coronavirus symptoms at home <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/self-isolation-and-treatment/how-to-treat-symptoms-at-home/> [Last accessed September 2020].

Tableau 1 : Caractéristiques des études épidémiologiques disponibles au 25/09/2020.

Le tableau ci-dessous reprend les informations en anglais telles que présentées dans les études mentionnées

REF	Statut de la publication	Pays	Buts	Endpoint	Méthodes	Nombre total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
BRUCE E. et al. [10]	Publiée	Royaume-Uni	To examine the association between prior routine use of NSAIDs and mortality and length of stay in patients with COVID-19 admitted to hospital	Time before death Mortality at 7 days Duration of hospitalization	Prospective multicenter observational study of the exposed / unexposed type (March 6, April 28) on hospitalized patients over 18 years of age tested positive for COVID-19 by PCR Analysis adjusted for age, sex, tobacco, inflammatory state, renal function and comorbidities Measuring exposure to NSAIDs before a confirmed COVID diagnosis	1222 (54 NSAIDs prescribed)	Time before death: HR=0.89 (0.52–1.53) p=0.67 Mortality at 7 days and Duration of hospitalization: HR=0.89 (0.59–1.35) p=0.58 Authors Conclusion: “Our findings suggest that NSAID use might confer a modest benefit with regard to survival. However, as this finding was underpowered, further research is required.”
CASTRO V.M. et al. [11]	Pas revue par des pairs	Etats-Unis	To identify commonly-prescribed medications that may be associated with lesser risk of morbidity with COVID-19	Hospitalization Mortality Intensive care admission	Case-control retrospective study on the medical health register of the emergency services of 6 hospitals. Positive patients with SARS-CoV-2 PCR. Adjustment for age, sex, race, ethnicity, Charlson score, and presence of any diagnosis before consultation Research into the use of NSAIDs as defined by at least one prescription event in the 30 days preceding the consultation in the hospital emergency room	7360 (1,544 exposed to ibuprofen – 626 hospitalised ; 918 not hospitalised)	Hospitalization: OR 0.73, 95% IC 0.64-0.84 P<0,05 Intensive care admission: OR 0.70, 95% IC 0.56-0.86 p<0,05 Mortality : 0.73, 95% IC 0.56-0.96 p<0,05 Authors Conclusion: « Two nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and naproxen, appear to be enriched among patients not requiring hospitalization, and show qualitatively similar enrichment among patients not requiring mechanical ventilation during hospitalization. These preliminary findings suggest that electronic health records may be applied to identify medications associated with lower risk of morbidity with COVID-19, but larger cohorts will be required to address the substantial problem of confounding by indication, such that extreme caution is warranted in interpreting nonrandomized results.»
CHOI M. H. et al. [12]	Publiée	Corée du Sud	Research of factors related to the severity of the evolution of patients hospitalized for COVID-19	Progression vs improvement / stabilization	Case-control cohort study including all consecutive patients hospitalized (1 center) between March 5 and March 18, 2020. Research of risk factors linked to the prognosis of the disease. Cases confirmed by RT-PCR Using propensity scores to match NSAID user / non-user cohorts	293 (21 Ibuprofen exposure)	After PS matching, prior history of ibuprofen was not statistically different between patients in the progression and improvement/stabilization groups. (P=0.261) Authors Conclusion: “After adjusting for confounding variables, prior history of drug use, including ARB [angiotensin II receptor blockers], ibuprofen, and DPP4i [dipeptidyl peptidase-4 inhibitors] was not a risk factor associated with disease progression.”

REF	Statut de la publication	Pays	Buts	Endpoint	Méthodes	Nombre total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
GIANFRANCESCO M. et al. [13]	Publiée	40 pays	To describe the demographic and clinical characteristics associated with COVID-19 hospitalisation status in people with rheumatic disease	Non-hospitalization vs hospitalization	Multicenter international case-control cohort study on register. Search for drugs associated with the severity of the disease COVID-19 Global Rheumatology Alliance registry from March 24 to April 20, 2020. Analyzes of drugs taken before the diagnosis of COVID-19 (PCR, antibody, metagenomic testing, CT scan, laboratory assay or a presumptive diagnosis based on symptoms only Multivariate logistic regression analysis	600 (111 NSAIDs exposure)	OR=0.64 95% IC 0.39 à 1,06 Authors Conclusion: “Neither exposure to DMARDs [conventional disease-modifying antirheumatic drug] nor NSAIDs were associated with increased odds of hospitalisation.”
HWANG J.M. et al. [14]	Publiée	Corée du Sud	Research into risk factors linked to COVID-19 mortality in hospitalized patients, with additional focus on underlying neurological disease.	Multivariate analysis to look for risk factors associated with mortality	Case-control cohort retrospective analysis. Hospitalized patients tested positive for COVID-19 by RT-PCR in 2 university hospitals	103 (5 exposed to NSAIDs)	No risk associated with medication history of taking NSAIDs: 2 were non-survivors vs 3 survivors, p = 0.436. Author's conclusion: « History of taking angiotensin II receptor blockers (ARBs) or angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), were not significantly associated with the death of COVID-19 patients. »
IMAM Z. et al [15]	Publiée	Etats-Unis	Evaluation of mortality predictors of COVID-19 in a large cohort of hospitalized patients in the US.	Primary outcome was mortality. Secondary outcomes included length of stay, time to death, and development of acute kidney injury (AKI) in the first 48-hours.	Retrospective review of all inpatient records in 8 hospitals was performed aiming to describe the epidemiologic and clinical characteristics of COVID-19 patients. Individuals were included if they were hospitalized with SARS-CoV-2 infection demonstrated by a positive RT-PCR NSAID use prior to admission reported in 466 patients (35.7%). Multivariate logistic regression analysis	1305 (466 NSAIDs exposure)	Patients using NSAIDs prior to hospitalization had lower odds of mortality (OR:0.55,95% CI:0.39-0.78). This finding was present on multivariate regression analysis (aOR:0.56,95% CI:0.40-0.82). NSAID use was not associated with an increased risk of AKI in the first 48 hour (OR: 0.84,95% CI: (0.51-1.39). Authors Conclusion: “NSAIDs and ACE-I/ARB use prior to admission is not associated with renal failure or increased mortality.”

REF	Statut de la publication	Pays	Buts	Endpoint	Méthodes	Nombre total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
JEHI L. et al. [16]	Publiée	Etats-Unis	Research of risk factors linked to hospitalizations of COVID-19 patients	Hospitalization	Retrospective cohort study based on national data from the health system of Ohio and Florida. Patients tested for covid + (RT-PCR) Development cohort and validation cohort in temporally distinct patients.	4536 (586 exposed to NSAIDs in development cohort ; 306 in validation cohort)	OR not calculated but author conclusion: "The risk of hospitalization increased with age, black race, male gender, smoking history, diabetes, hypertension, chronic lung disease, poor socioeconomic status, shortness of breath, diarrhea and certain drugs (NSAIDs, immunosuppressive therapy). The risk of hospitalization was reduced thanks to a prior influenza vaccination."
JEONG H.E. et al. [17]	Publiée	Corée du Sud	To examine the association between NSAIDs use compared to non-use and worsened clinical outcomes in hospitalised patients	Composite endpoint: death in hospital, admission to intensive care, mechanical ventilation, sepsis	Case-control study based on national data from the health system. COVID-19 diagnosis by RT-PCR. Use of propensity scores estimated by multiple logistic regression. Exposure to NSAIDs in the 7 days preceding hospitalization.	1824 (354 NSAIDs Users)	OR (95%CI) =1.54 (1.13-2.11) Authors Conclusion: "In summary, NSAID use was associated with worse COVID-19 related outcomes compared to non-use among patients hospitalised with COVID-19. While awaiting the results of confirmatory studies, we suggest NSAIDs be used with caution among patients with COVID-19 as the harms associated with their use may outweigh their benefits in this patient population."
KRAGHOLM C. et al. [18]	Publiée	Danemark	The association between recent ibuprofen exposure and severity of COVID-19	The primary endpoint was a composite endpoint of severe COVID-19 diagnosis with acute respiratory syndrome, ICU transfer, or death.	Case-control cohort study on administrative databases and the Danish National Prescription registry Exclusion criteria Age <3 years and heart failure. Adjustment for comorbidities. Measuring exposure to NSAIDs before a confirmed COVID diagnosis	1872 (264 Ibuprofen prescription)	OR=1.57 [95% IC 0.72-3.38], Authors Conclusion: "In this nationwide study, there was no significant association between ibuprofen prescription claims and severe COVID-19."
LUND L.C. et al. [19]	Publiée	Danemark	Study of the relationship between NSAID use and severity of COVID-19	Mortality Hospitalization Intensive care admission Mechanical ventilation Renal dialysis	Exposed / unexposed type study on national register RT-PCR positive patients for Sarscov2 Using propensity scores to match NSAID user / non-user cohorts Investigation of the use of NSAIDs in the 30 days preceding the positive test	9236 (248 NSAIDs Prescription)	Mortality : rr=1,02 (0,57-1,82) p=0,95 Hospitalization : rr=1,16 (0,87-1,53) p=0,31 Intensive care admission : rr=1,04 (0,54-2,02) p=0,90 Mechanical ventilation : rr=1,14 (0,56-2,30) p=0,72 Renal dialysis: rr=0,86 (0,24-3,09) p=0,81 Authors Conclusion: "Use of NSAIDs was not associated with 30-day mortality, hospitalisation, ICU-admission, mechanical ventilation or renal replacement therapy in Danish individuals tested positive for SARS-CoV-2."

REF	Statut de la publication	Pays	Buts	Endpoint	Méthodes	Nombre total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
MONTASTRUC F. et al. [20]	Publiée	France	Description of patients hospitalized in intensive care unit	Description of drugs associated with intubation or death	Analysis of a series of cases hospitalized in intensive care at the Toulouse University Hospital between March 10, 2020 and April 21, 2020 Patients who tested positive for COVID-19 by PCR	96 (6 NSAIDs exposed)	Percentage of patient who had been exposed to the following drugs prior intensive care unit admission (ICU): [...] ACE : 12.5% NSAIDs : 6.3% Among patients who died in ICU, 3 patients were exposed to ARBs, 3 to corticosteroids or immunosuppressant drugs: none were exposed to ACEIs, NSAIDs or DDP4 inhibitors. Authors Conclusion: No conclusion where drawn by the author relative to NSAID use and COVID-19.
RINOTT E. et al. [21]	Publiée	Israël	Study of the relationship between NSAID-severity of COVID-19	Oxygen supplementation Mechanical ventilation Intensive care admission Respiratory aid Death	Retrospective study of the exposed / unexposed type on all-round patients tested positive for COVID-19 by RT-PCR, hospitalized or not	403 (87 Ibuprofen exposed)	Exposed to Ibuprofen VS Non Exposed Hospitalization : 37.9% VS 46.8% Oxygen supplementation: 5,7 VS 8,5% NS (P= 0.53) Mechanical ventilation: 4,6% VS 4,1% NS (P>0.95) intensive care admission: 5,7% VS 4,1% NS (P=0.72) Respiratory aid: 10,3% VS 11,1% NS (P>0.95) Deaths : 3,4% VS 2,8% NS (P>0.95) Authors Conclusion: "In this cohort of COVID-19 patients, ibuprofen use was not associated with worse clinical outcomes, compared with [...] no antipyretic."
SAMIMAGHAM H. et al [22]	Publiée	Iran	Research investigating the effect of Ibuprofen on the severity of COVID-19 and mortality caused by the disease.	N/A. Correlative analysis.	Cross-sectional study on patients with COVID-19 who had consumed Ibuprofen for at least a week in the three months prior to infection. Accordingly, these patients were selected among the patients admitted to COVID-19 department of Shahid Mohammadi Hospital, Bandar Abbas, Iran, whose PCR tests' results were positive.	158 (63 NSAIDs exposed)	OR not calculated: Results show a significant relationship between Ibuprofen consumptions history before infected by COVID-19 and COVID-19 severity as well as the patient's mortality rate (P value < 0.001, adjusted odd ratio: 2, respectively). Authors Conclusion: "Our study showed a significant relationship between the history of the consumption of ibuprofen and its compounds before COVID-19 and the severity of COVID-19, as well as the mortality rate of the patients with this disease, and accordingly, this result can suggest health policies during the epidemic of COVID-19."

REF	Statut de la publication	Pays	Buts	Endpoint	Méthodes	Nombre total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
WONG A. et al [23]	Pas revue par des pairs	Royaume-Uni	Research on the association between NSAID use and deaths from COVID-19.	COVID-19 related mortality	<p>Two cohort studies using primary care electronic health record (EHR) data linked to death data from the Office for National Statistics (ONS) between 1st March 2020 and 14th June 2020.</p> <p>Study 1: General population (people with a NSAID prescription in the last three years).</p> <p>Study 2: people with rheumatoid arthritis/osteoarthritis.</p> <p>Exposures defined as current NSAID prescription within the 4 months before the 1st March 2020.</p>	<p>Study population 1 : 2,459,614</p> <p>(535,519 NSAIDs Users)</p> <p>Study Population 2 : 1,711,052</p> <p>(175,631 NSAIDs Users)</p>	<p>Study 1: The authors observed no evidence of difference in risk of COVID-19 related death associated with current use (HR, 0.95, 95% CI, 0.80–1.13) in the fully adjusted model</p> <p>Study 2: The authors observed a lower risk of COVID19 related death (HR, 0.78, 95% CI, 0.65–0.94) associated with current use of NSAID versus non-use in the fully adjusted model.</p> <p>Authors Conclusion: <i>“We found no evidence of a harmful effect of NSAIDs on COVID19 related deaths. Risks of COVID-19 do not need to influence decisions about therapeutic use of NSAIDs.”</i></p>