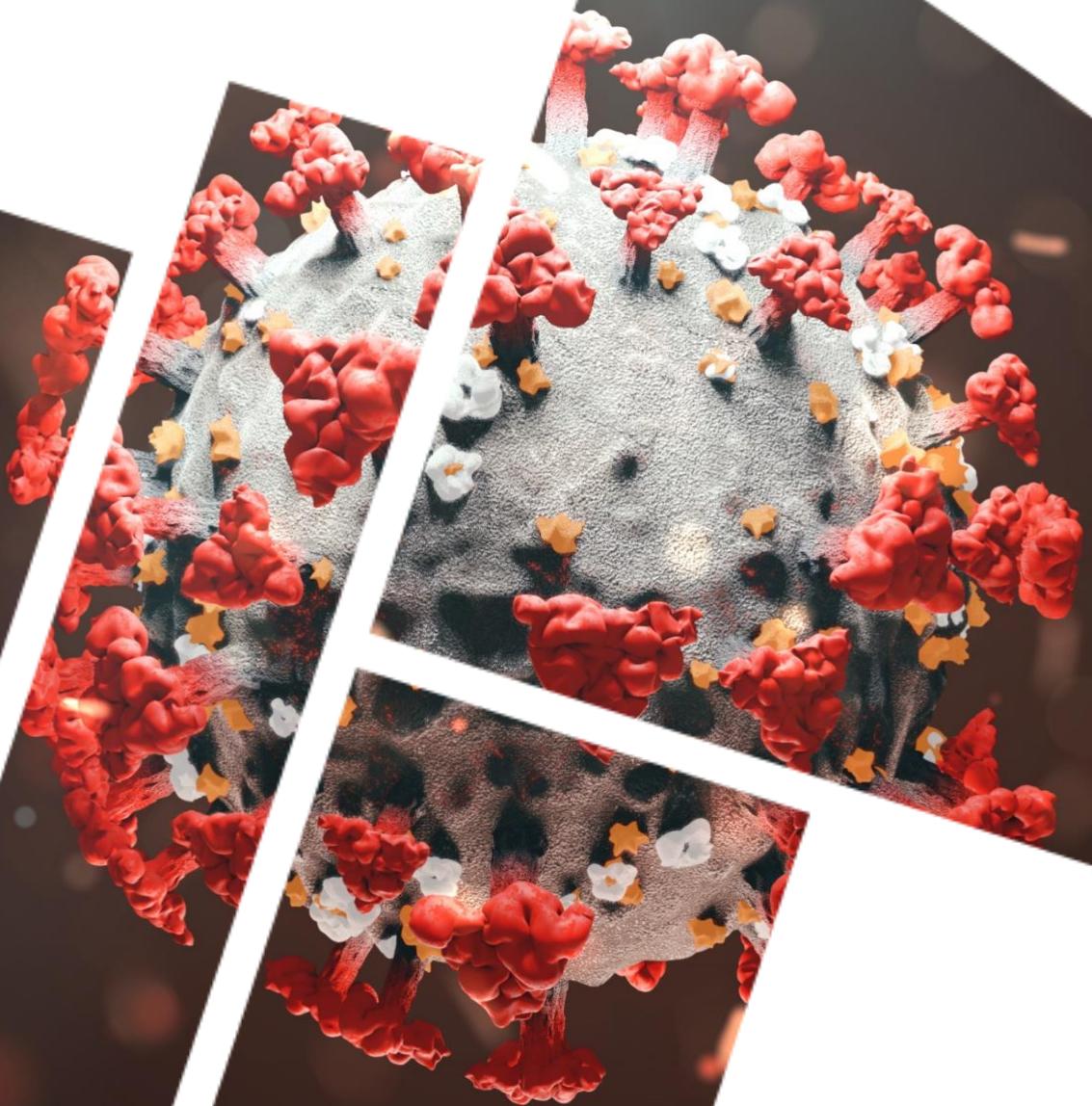


Synthèse et analyse des données scientifiques Covid-19 / AINS

Actualisation au 1^{er} septembre 2021



A propos de ce document

Droits d'auteur © NèreS 2021

NèreS
8 rue Saint-Saëns
75015 Paris
France
www.neres.fr

Tous droits réservés. Aucune partie de cette publication ne peut être transcrive par quelque forme ou moyen que ce soit sans en citer la source.

Citation recommandée : NèreS. Synthèse et analyse des données scientifiques Covid-19 / AINS – Actualisation au 20 juillet 2021. Paris : NèreS ; 2021.

Image de la couverture : © Maksim Tkachenko| iStockphoto

Table des matières

1. Contexte et historique	2
2. Études épidémiologiques	4
3. L'hypothèse ACE2	6
4. Position des autorités sanitaires étrangères et internationales	7
5. Conséquences possibles de la limitation de l'accès à l'ibuprofène dans le cadre de l'automédication	7
6. Résumé	8
7. Conclusion	8
8. Références	9
Tableau 1 - Caractéristiques des études épidémiologiques disponibles au 01/09/2021	13

Ce document a été préparé et révisé par les experts médicaux de laboratoires pharmaceutiques membres de NèreS.

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 sévérité de la Covid-19. De même, plusieurs prises de position des autorités sanitaires internationales ont été publiées. Dans l'ensemble, ces publications et prises de position réfutent la recommandation donnée par le Ministre Français de la Santé et la DGS. Dès le début, les membres de NèreS, en tant qu'entreprises pour une automédication responsable, ont suivi la situation de manière proactive 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 et de faire ce qui est juste pour le système de santé.

Dans l'intérêt de la santé publique et des patients, tout en reconnaissant la nature critique de la pandémie de Covid-19, cette prise de position 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 la Covid-19. Ceci dans le but de garantir que les patients, les professionnels de santé et le public aient accès à des informations équilibrées, factuelles et cohérentes concernant les risques, les bénéfices et l'utilisation appropriée de l'ibuprofène.

1. 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 [4, 5]. Le risque décrit dans le rapport suggérait que l'utilisation d'AINS impacterait les défenses de l'organisme lors d'un épisode infectieux en plus du risque plus courant dit de « *masquage des symptômes* ». 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 pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA) a publié ses conclusions le 11 mai 2020 : le rôle de « *masquage des symptômes* » a été reconnu [6]. En outre, la formulation adoptée précise que cet effet n'est observé que « *dans la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et les 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'expert sur l'aggravation des infections virales était Le Bourgeois *et al.* (2016) [7]. Des limites de cet article ont été identifiées dans le cadre de l'examen réalisé par le PRAC, en particulier une limite majeure identifiée par le rapporteur suédois qui était que cette étude était réalisée en milieu hospitalier. La représentativité pour 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 apyrétique inférieure à 24 h entre la guérison des symptômes d'infection virale des voies respiratoires inférieures et le diagnostic d'empyème. Les auteurs n'ont toutefois pas défini l'apyraxie 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 limite. Ces commentaires ont été renforcés par un autre État membre dans le cadre des commentaires sur le rapport d'évaluation.

Ainsi, la formulation concernant l'infection virale des voies respiratoires inférieures n'a pas été retenue par le PRAC pour inclusion dans le RCP des médicaments contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène.

En parallèle, la question théorique relative à l'innocuité de l'utilisation d'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 [8]. Le fondement de cette hypothèse repose sur une seule étude chez le rat diabétique et n'a pas été vérifié cliniquement. Cette hypothèse 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 sévérité 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 les principes de la médecine fondée sur des preuves [9].

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 termes 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 [11], 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 la 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.

2. Études épidémiologiques

Au 1^{er} septembre 2021, dix-neuf 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.

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 [33]). Chacune des études disponibles qui évalue l'impact de l'exposition aux AINS sur l'évolution de la Covid-19 varie dans sa méthodologie, ce qui a des conséquences sur la qualité de ses conclusions. 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 du patient aux AINS ; 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 de l'utilisation en automédication et de l'exposition à des doses d'ibuprofène en vente libre dans le contexte de la pandémie doit être largement extrapolée à partir de l'étude de patients utilisant des doses d'AINS (ibuprofène) délivrées sur ordonnance par les patients atteints d'une infection plus sévère par la Covid-19 et souvent en milieu hospitalier. Dans la méta-analyse réalisée par le Prof. Moore et son équipe à l'aide du logiciel Cochrane RevMan 5.4 publiée en août 2021 dans la revue scientifique Drug Safety (Impact Factor 5.606)[11], les auteurs ont passé en revue l'ensemble des très nombreuses publications (92,853) présentent dans PubMed MEDLINE mentionnant des complications de la Covid 19 et les AINS ou l'ibuprofène, sur la période allant du 1^{er} janvier 2020 au 1^{er} mars

2021. Dix-huit articles scientifiques présentant des données exploitables ont été identifiés.

Cette méta-analyse conclut que

L'exposition aux AINS ou à l'ibuprofène n'augmente pas le risque d'être contaminé par le SARS Cov 2 : Sur un effectif de **10 856** patients **exposés** aux AINS et **35 850** patients **non exposés** la valeur du **Odd ratio** (OR) calculée entre les groupes s'élève à **0,86**, avec un intervalle de confiance compris entre 0,80 et 1,05 (95%).

Pour les patients positifs au SARS Cov2, l'exposition aux AINS ou à l'ibuprofène

- **N'est pas associée à un risque plus élevé d'hospitalisation** : sur un effectif de **504** patients **exposés** aux AINS et **4 736** patients **non exposés** la valeur du **Odd ratio** calculée entre les groupes s'élève à **0,97**, avec un intervalle de confiance compris entre 0,80 et 1,17 (95%).
- **N'est pas associée à un risque plus élevé de décès** : Sur un effectif de **725 785** patients **exposés** aux AINS et **3 469 717** patients **non exposés** la valeur du **Odd ratio** calculée entre les groupes s'élève à **0,88**, avec un intervalle de confiance compris entre 0,80 et 0,98 (95%).
- Des valeurs similaires sont retrouvées en cas d'exposition à l'ibuprofène soit ; sur un effectif de **73 531** patients **exposés à l'ibuprofène** et **3 460 284** patients **non exposés** la valeur du **Odd ratio** calculée entre les groupes s'élève à **0,94**, avec un intervalle de confiance compris entre 0,78 et 1,13 (95%).
- **N'est pas associée à un risque plus élevé de complications sévères** : Sur un effectif de **986** patients **exposés** aux AINS et **7 317** patients **non exposés** la valeur du **Odd ratio** calculée entre les groupes s'élève à **1,14** avec un intervalle de confiance compris entre 0,90 et 1,44 (95%).

L'auteur souligne l'importance du nombre de données étudiées sur ce sujet et qui vont toutes vers les mêmes conclusions, à l'exception d'une étude « Jehong » qu'il considère comme s'agissant d'un biais.

Ainsi, **ces études rétrospectives de cohorte ou de registre démontrent collectivement l'absence de 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 (ci-après) résume les études disponibles à ce jour sur le thème de l'exposition aux AINS / à l'ibuprofène et la Covid-19.

3. L'hypothèse ACE2

L'ACE2 est une enzyme exprimée par de nombreuses cellules, en particulier dans les poumons, qui 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 SARS-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 SARS-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 [34]. Il existe maintenant des preuves publiées que l'ibuprofène ne régule pas les récepteurs ACE2 dans les cellules humaines et de souris [3]. 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 (ARA) 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'ARA n'avaient pas montré d'effet de ces médicaments sur le risque accru d'être infecté par le SARS-CoV-2 ou d'avoir un impact négatif sur le pronostic des patients atteints de la Covid-19 [35].

D'autres publications [28-36] 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 protectrice. 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-électrolytique. 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. Plusieurs nouveaux ECR (y compris l'essai LIBERATE dans la Covid-19 [37]) ont ainsi été lancés pour évaluer son efficacité dans ce contexte.

Kelleni [19] a décrit qu'indépendamment des traitements, la lymphopénie induite par le SARS-CoV-2 est causée par des mécanismes indirects tels qu'une augmentation des taux de cortisol qui se produit dans le cadre de la réponse de stress du corps à cette infection virale respiratoire sévère. Cette lymphopénie, si elle se produit, doit être considérée comme un symbole de distraction des lymphocytes en direction de plusieurs organes au lieu d'être principalement dirigée vers les poumons, le principal organe cible de la Covid-19 et la lymphopénie induite par le SARS-CoV-2 a été précédemment liée à la sévérité de la maladie et au pronostic. Cela amène l'auteur à considérer que l'ibuprofène pourrait s'avérer bénéfique pour la prise en charge précoce de la Covid-19 en s'efforçant d'améliorer

le processus inflammatoire suggéré conduisant à la lymphopénie et à l'immunosuppression.

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 [34].

4. 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 [38-42]. 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 sévérité des symptômes de la Covid-19 [38-42].

5. 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 analgésiques/antipyrétiques alternatives en cas de nécessité. Ces alternatives pourraient ne pas convenir à certaines personnes, par exemple les personnes pour lesquelles elles sont contre-indiquées, limitant ainsi la possibilité d'un soulagement symptomatique significatif de leurs symptômes de la Covid-19.

6. 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 et
- Il n'existe pas d'éléments scientifiques pour affirmer que l'ibuprofène agrave le pronostic de la Covid-19.

7. 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 SARS-COV-2 est désormais remise en question.

Les études présentées et la méta-analyse fournissent des preuves scientifiques qui contredisent l'hypothèse selon laquelle l'ibuprofène agraverait les symptômes de la Covid-19. Cette absence d'effet délétère, combinée au risque de répercussions potentiellement délétères importantes associées à la limitation de l'accès à l'ibuprofène dans le cadre de l'automédication discuté dans ce document, justifie une réévaluation des recommandations actuelles sur la base d'un rapport risque / bénéfice fondé sur des preuves.

Les éléments présentés dans ce document confirment qu'à notre connaissance, il n'existe actuellement aucune preuve scientifique à l'appui de la conclusion selon laquelle l'ibuprofène ne devrait pas être utilisé pour traiter les symptômes de fièvre et de douleur associés à la Covid-19.

8. Références

1. Day, M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *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*. 2020;8(4): e21. [corrections publiées dans *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e54].
3. Chen JS, Alfajaro MM, Wei J, Chow RD, Filler RB, Eisenbarth SC, et al. Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication. *bioRxiv*. 2020. 10.1101/2020.09.24.312769.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT 012018023
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8ef78d196ab8efcd32ce58e6a3ac0791.pdf [Dernier accès : août 2021].
5. 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://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0af552386a3d59a38fdadd960aeaf963.pdf [Dernier accès : août 2021].
6. 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 [Dernier accès : août 2021].
7. Le Bourgeois M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:47-53.e3.
8. Qiao, Weili, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology* 2015;131(2):97-106.
9. Akobeng, AK. Principles of evidence based medicine. *Archives of disease in childhood* 90.8 (2005): 837-840.
10. Role of Ibuprofen and Other Medicines on Severity of Coronavirus Disease 2019. Etude RISC. NCT04383899
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383899> [Dernier accès : août 2021].
11. Nicholas Moore, Pauline Bosco-Levy, Nicolas Thurin, Patrick Blin, Cécile Droz-Perroteau. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Safety* (2021) 44:929–938.
12. Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alswaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated

- with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(1):253-268.
13. Blanch-Rubio et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. 2020 Oct 20;12(20):19923-19937.
 14. Bruce, Eilidh, et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020, 9(8), 2586.
 15. Castro, Victor M., et al. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv* (2020). Non Peer reviewed
 16. Choi, Min Hyuk, et al. Clinical characteristics and disease progression in early-stage COVID-19 patients in South Korea. *J. Clin. Med.* 2020, 9(6), 1959.
 17. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, Hardwick HE, Docherty AB, RS Thwaites, Openshaw PJM, Baillie JK, Harrison EM, Semple MG, for the ISARIC4C Investigators. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3: e498–506.
 18. 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;79:859-866.
 19. Kelleni MT et al. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes; *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020. 133; 11 0982
 20. Hwang JM, et al. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neurological Sciences* 41.9 (2020): 2317-2324.
 21. Imam Z et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020 Oct;288(4):469-476.
 22. Jehi L. 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.
 23. Jeong HE 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.
 24. Kow CS, Hasan SS. The risk of mortality in patients with COVID-19 with pre-diagnosis use of NSAIDs: a meta-analysis. *Inflammopharmacology.* 2021 Apr 21:1-4

- 25.Kragholm K 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
- 26.Lund LC 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.
- 27.Montaстрuc F et al. Pharmacological characteristics of patients infected with SARS-CoV-2 admitted to Intensive Care Unit in South of France. *Thérapie.* 2020;75(4):381-4.
- 28.Perkins SJ, Holmes AR, Nelson JR, Hirschl JR, Chopra Z, Medlin R, Fung C, Korley FK. 41 Clinical Outcomes among COVID-19 Patients Taking Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Annals of Emergency Medicine.* 2020;76(4):S17.
- 29.Regierer A et al. Older age, cardiovascular comorbidity and glucocorticosteroids are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic diseases: First results of the German COVID-19-IRD registry [Abstract]. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020; 79:Suppl 1 (211-2)
- 30.Rinott E et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020; 1259.e5-7
- 31.Samimaghram HR et al. The Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with COVID-19 Severity and Mortality. *Arch Clin Infect Dis.* 2020; 15(4):e106847. doi: 10.5812/archcid.106847.
- 32.Wong AYS, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219517
- 33.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].
- 34.Smart L 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.
- 35.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> [Dernier accès : août 2021].
- 36.Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgraduate Medical Journal* 2020;96:403-407.
- 37 LIBERATE Trial in COVID-19 (LIBERATE). NCT04334629 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629> [Dernier accès : août 2021].
- 38.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> [Dernier accès : août 2021].

39. 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> [Dernier accès : août 2021].
40. Organisation mondiale de la Santé - 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) [Dernier accès : août 2021].
41. 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> [Dernier accès : août 2021].
42. 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/> [Dernier accès : août 2021].

Tableau 1 - Caractéristiques des études épidémiologiques disponibles au 01/09/2021

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
ABU ESBAA et al. [12]	Publiée	Arabie Saoudite	To assess the association of acute and chronic use of NSAIDs with worse COVID-19 outcomes.	Mortality at 30-day severe COVID- 19 infection and hospital admission	<p>Prospective cohort study of 503 adult patients diagnosed with COVID-19 (April 12, 2020 to June 01, 2020)</p> <p>Information on NSAID use collected through a telephone questionnaire (to capture OTC medications) in addition to electronic prescription records; patients were followed up for COVID-19 infection outcomes, including death, hospital admission, severity, time to clinical improvement, oxygen requirement and length of stay;</p> <p>NSAID/aspirin exposures divided into four groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> - group 1: acute ibuprofen users during infection only; - group 2: other aspirin/NSAID acute use during infection - group 3: aspirin/NSAID chronic users (chronic NSAID use defined as one 30-day Rx filling in a 6-month period prior to the index date or patient self-reported chronic use); - group 4: any NSAID users, acute/chronic combined; o Non-NSAID users were the control group. <p>Adjusted models included the covariates, age, sex, HTN, DM, dyslipidemia, asthma or COPD, CVD, renal or liver impairment, and malignancy.</p>	503 (146 NSAIDS users)	<p>Results:</p> <p>Mortality in acute use of ibuprofen compare to non-use (HR 0.632, 95% CI 0.073–5.441; P = 0.6758]).</p> <p>Mortality in chronic NSAID (HR 0.492, 95% CI 0.178–1.362; P = 0.1721).</p> <p>Authors Conclusion: "Acute or chronic use of ibuprofen and other NSAIDs was not associated with worse COVID-19 outcomes. No association between the acute and chronic use of NSAIDs and a higher risk of mortality, severe COVID-19 disease and need for oxygen support, with no difference in time to clinical improvement and length of hospital stay compared to non-NSAID users in hospital admitted patients."</p>

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
BLANCHURBIO J ET AL. [13]	Publiée	Espagne	To investigate the influence of treatments for osteoporosis, osteoarthritis and fibromyalgia, on COVID-19 incidence and clinical expression.	Presence of COVID-19	<p>Cross-sectional study of patients being treated at the Rheumatology Service of Hospital del Mar (March 01, 2020 to May 03, 2020)</p> <p>models adjusted by sex, age, diabetes, pulmonary disease, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and active cancer or treatment.</p> <p>Two models o Model 1 included the following treatments: denosumab, oral/intravenous bisphosphonates, calcium, vitamin D, thiazide diuretics, analgesics, antidepressants, inhaled glucocorticoids, anti-hypertensive drugs and NSAIDs. o Model 2 included specific effect of the analgesics gabapentin, pregabalin, and opioids; duloxetine; amitriptyline; ACE2 inhibitors and ARB; together with denosumab, oral/intravenous bisphosphonates, calcium, vitamin D, thiazide diuretics, inhaled glucocorticoids and chronic NSAID use.</p>	2102 (318 NSAIDS users)	<p>Results: 109 individuals (5.19%) of the patients were diagnosed with COVID-19;</p> <p>Patients with COVID-19 had a higher prevalence of diabetes, CV disease, pulmonary disease and CKD than those not diagnosed with COVID-19. o</p> <p>No association between COVID-19 and chronic NSAID use identified (total of 318 NSAID users; 301 NSAID users COVID-19 negative and 17 NSAID users COVID-19 positive) in both models: Model 1 aRR 0.94 (95% CI 0.57-1.56), Model 2 aRR 0.95 (95% CI 0.58-1.55).</p> <p>Comments : <i>Non-inflammatory rheumatic conditions such as osteoporosis, osteoarthritis and fibromyalgia are all characterized by a high incidence of chronic pain and are mainly treated with classical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The results of this study revealed that chronic treatment with NSAIDs was not associated with an increased risk of COVID-19; chronic treatment with anti-resorptives, calcium and vitamin D were also not associated with increased risks.</i></p>
BRUCE E. ET AL. [14]	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	<p>Time before death</p> <p>Mortality at 7 days</p> <p>Duration of hospitalization</p>	<p>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</p> <p>Analysis adjusted for age, sex, tobacco, inflammatory state, renal function and comorbidities</p> <p>Measuring exposure to NSAIDs before a confirmed COVID diagnosis</p>	1222 (54 NSAIDs prescribed)	<p>Time before death: HR=0.89 (0.52-1.53) p=0.67</p> <p>Mortality at 7 days and Duration of hospitalization: HR=0.89 (0.59-1.35) p=0.58</p> <p>Authors Conclusion: <i>"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."</i></p>

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
CASTRO V.M. et al. [15]	Non évaluée par des pairs	USA	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. [16]	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.”

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
DRAKE T.M. et al. [17]	Publié	Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	To characterise the safety of NSAIDs and identify whether pre-existing NSAID use was associated with increased severity of COVID-19 disease.	Primary outcome: in-hospital mortality, Secondary outcomes: disease severity at presentation, admission to critical care, receipt of invasive ventilation, receipt of non-invasive ventilation, use of supplementary oxygen, and acute kidney injury.	Actively recruiting prospective, multicentre cohort study included patients of any age admitted to hospital with a confirmed or highly suspected SARS-CoV-2 infection leading to COVID-19 (Jan 17 and Aug 10, 2020). Collect of real-time data Propensity score matching produced balanced, wellmatched treatment groups for each set of imputed and pooled models	72,000 (4211 NSAIDs exposure)	<p>1279 (30.4%) of 4211 patients in the NSAID group died versus 21256 (31.3%) of 67 698 patients in the no NSAIDs group.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Use of ibuprofen was not significantly associated with increased mortality compared with those not taking NSAIDs (matched OR 0.90, 95% CI 0.71-1.13; p=0.36) - NSAID use was not associated with <ul style="list-style-type: none"> o worse in-hospital mortality (matched OR 0.95, 95% CI 0.84-1.07; p=0.35), o critical care admission (1.01, 0.87-1.17; p=0.89), o requirement for invasive ventilation (0.96, 0.80-1.17; p=0.69), o requirement for non-invasive ventilation (1.12, 0.96-1.32; p=0.14), o requirement for oxygen (1.00, 0.89-1.12; p=0.97), o occurrence of acute kidney injury (1.08, 0.92-1.26; p=0.33) <p>Authors: <i>In this study, patients admitted to hospital with COVID-19 who were taking NSAIDs did not have more severe disease than did patients who were not taking NSAIDs. Mortality, critical care admission, respiratory support, and acute kidney injury were also not significantly different across matched NSAID treatment groups. We found no evidence of harm caused by NSAID use in patients admitted to hospital with severe COVID-19.</i></p>
GIANFRANCESCO M. et al. [18]	Publié	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)	<p>OR=0.64 95% IC 0.39 à 1,06</p> <p>Authors Conclusion: "Neither exposure to DMARDs [conventional disease-modifying antirheumatic drug] nor NSAIDs were associated with increased odds of hospitalisation."</p>

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
HWANG J.M. et al. [20]	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 [21]	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.”
JEHU L. et al. [22]	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.”

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
JEONG H.E et al. [23]	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. Comparison to Paracetamol	1824 (354 NSAIDs Users)	OR (95%CI) =1.54 (1.13-2.11) When NSAIDs users were compared to paracetamol users, there were no events that occurred in the NSAID group (cumulative incidence for NSAIDs users: 0·0%; paracetamol users 4·1%). 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."
KOW C.S. & HASAN SS[24]	Publiée		To perform a meta-analysis to summarize the risk of mortality with the preadmission/pre-diagnosis use of NSAIDs in patients with COVID-19	Fatal course of COVID-19	Meta-analysis based on systematic literature search performed to identify eligible studies in electronic databases Random-effects model with pooled hazard ratio and pooled odds ratio, along with 95% confidence interval.	4839	For 3 studies with a total of 2414 patients with COVID-19 which presented effect measure as hazard ratio revealed no difference in the hazard for the development of a fatal course of COVID-19 between NSAID users and non-NSAID users (pooled hazard ratio = 0.86; 95% confidence interval 0.49–1.51) For 2 studies with a total of 2425 patients with COVID-19, no difference observed in the odds for the development of a fatal course of COVID-19 between NSAID users and non-NSAID users when we pooled the (pooled odds ratio = 0.73; 95% confidence interval 0.41–1.28) Authors Conclusion: "While the in-vitro inhibition of the transcription factor nuclear factor- κ B by NSAIDs with potential interference in cytokine release (Smart et al. 2020) was further substantiated by the findings in a mouse model of SARS-CoV-2 infection (Chen et al. 2021), where NSAID treatment reduced production of pro-inflammatory cytokines, it seems that such effects may not translate into mortality benefits, though clinical trials may be needed to confirm such effect"
KRAGHOLM C. et al. [25]	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."

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
LUND L.C. et al. [26]	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."
MONTASTRUC F. et al. [27]	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): Paracetamol : 32.1% 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.
PERKINS S] et al.[28]	Abstract	Etats-Unis	To determine whether an association exists between prior NSAID use and COVID-19 illness severity.	Primary outcome: Critical COVID-19 illness (composite of death, respiratory failure requiring intubation, and shock requiring vasopressors, occurring within 28 days of ED presentation	Methods: Single-center retrospective cohort study of adult patients diagnosed in the emergency department (ED) with SARS-Cov-2 infection. Analyses adjusted for HTN, diabetes, asthma, COPD, other chronic lung disease, obstructive sleep apnea, immunocompromised status, ACE-I or ARB use, anticoagulation use, and immunosuppressant use.	422 (88 NSAIDS exposed)	Results: among the 89 patients on 422 developing critical COVID-19 18 were NSAIDS exposed (OR = 0.05, 95% CI -0.57 to 0.73) Authors Conclusion: "To our knowledge, this is the first study of the association between NSAID use and critical COVID-19 illness. Our results demonstrate that NSAID use does not significantly increase the risk of critical COVID-19 illness. This study is limited by lack of prospective ascertainment of NSAID use. Prospective evaluation of evaluate outcomes among COVID-19 patients with NSAID use is warranted."

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
REGIERER A et al. [29]	Publiée	Allemagne	To identify risk factors for hospitalization in patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD) infected with SARS-CoV-2.	main outcome parameter: hospitalization versus non-hospitalization	COVID-19 infected patients from the German IRD registry were analyzed	192	Of non-hospitalized COVID-19 patients, 21 (16.4%) had prior and/or concurrent use of NSAIDs; of hospitalized patients, 6 received NSAIDs (9.4%); OR was not provided. Conclusion: Risk factors for SARS-CoV-2 infection-dependent hospitalization in IRD patients include age (>65 years), cardiovascular comorbidities, and prior and/or current treatment with GC. NSAIDs use was not identified as a risk factor for SARS-CoV-2 infection-dependent hospitalization in IRD patients.
RINOTT E. et al. [30]	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 paracetamol or no antipyretic."
SAMIMAGHAM H. et al [31]	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."

RÉF	Statut de la publication	Pays	Objectif	Critère d'évaluation	Méthode	Nb. total de sujets	Principaux résultats et conclusions des auteurs quant aux AINS
WONG A. et al [32]	Publiée	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 (535,519 NSAIDs Users)</p> <p>Study Population 2 : 1,711,052 (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: "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."</p>

Nères
ASSOCIATION

8 rue Saint-Saëns, 75015 Paris – France
www.neres.fr
neres@neres.fr