

Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19

Expertise de pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance – Tours
Centre Régional de Pharmacovigilance – Marseille

Tables des matières

A.	Introduction	2
	a) Contexte de l'expertise.....	2
	b) Rappel sur le COVID-19 et ses manifestations en lien avec le contexte de l'expertise	2
	c) Rappel sur les mécanismes d'action des AINS en lien avec le contexte de l'expertise	3
B.	Matériel et Méthodes	5
	a) Données de Pharmacovigilance françaises	5
	b) Autres données.....	5
C.	Résultats	5
	a) Données de Pharmacovigilance Françaises.....	5
	a.1 Données générales	6
	a.2 Profil d'utilisation de l'AINS	7
	a.3 Caractéristiques des patients.....	8
	a.4 Caractéristiques des patients pour lesquels l'évolution est défavorable	9
	a.5 Caractéristiques en fonction de la gravité de l'atteinte pulmonaire.....	10
	a.6 Caractéristiques des patients ayant une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë	10
	b) Détection de signal dans Vigibase	10
	c) Données de Pharmacoépidémiologie	11
D.	Discussion.....	11
E.	Conclusion.....	12
	References	13

A. Introduction

a) Contexte de l'expertise

Le 14 mars 2020, la DGS a diffusé dans le cadre des recommandations Covid 19 un message indiquant « *Des évènements indésirables graves liés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été signalés chez des patients atteints de COVID19, cas possibles ou confirmés. Nous rappelons que le traitement d'une fièvre mal tolérée ou de douleurs dans le cadre du COVID19 ou de toute autre virose respiratoire repose sur le paracétamol, sans dépasser la dose de 60 mg/kg/jour et de 3 g/jour. Les AINS doivent être proscrits. A l'inverse, les patients sous corticoïdes ou autres immunosuppresseurs pour une pathologie chronique ne doivent pas interrompre leur traitement, sauf avis contraire du médecin qui les suit pour cette pathologie. Cette recommandation doit être diffusée largement auprès de l'ensemble des professionnels de santé.* ».

Dans le cadre du plan de surveillance des effets indésirables médicamenteux en lien avec l'infection COVID-19 décidé par l'ANSM le 23 mars 2020 (ANSM 2020), les cas d'effets indésirables déclarés avec un AINS chez un patient porteur d'une infection à SARS-CoV2 ont fait l'objet d'un suivi hebdomadaire

L'objectif de cette expertise, confiée aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Tours et de Marseille (rapporteurs de l'expertise de pharmacovigilance sur les infections bactériennes graves favorisées par les AINS) est d'analyser, d'un point de vue médical et pharmacologique, les cas rapportés à ce jour au Réseau français des CRPV dans le contexte des connaissances sur les manifestations pulmonaires du COVID19 et des mécanismes d'action des AINS.

b) Rappel sur le COVID-19 et ses manifestations en lien avec le contexte de l'expertise

Le Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a émergé à Wuhan, en Chine, à la fin de l'année 2019 (Zhu et al, 2020). L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) semble être sa porte d'entrée dans l'organisme humain et agirait donc comme récepteur au SARS-CoV-2 (Hoffmann et al, 2020 ; Zhou et al, 2020). Certains travaux chez l'animal ont retrouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de déclarer une infection à coronavirus (Hoffmann et al, 2004). Même si son rôle exact semble complexe et reste à élucider, des travaux suggèrent que l'ACE2 et plus précisément son niveau d'expression pourrait avoir un rôle potentiellement délétère lors de la phase initiale de l'infection (c'est-à-dire lors de la phase de contamination virale) (Zhang et al, 2020).

Comme souligné par Horisberger et al, la réponse immune induite par les infections à SARS-CoV et SARS-CoV-2 implique l'immunité innée et adaptative (Horisberger et al, 2020). Des mécanismes d'échappement du système inné par le SARS-CoV sont décrits de façon détaillée (pour revue par De Wit et al, 2016). D'une part, le virus se réplique dans des vésicules intracellulaires qui manquent de signaux d'alerte (absence de pattern recognition receptor) et d'autre part le SARS-CoV a la capacité d'antagoniser l'induction d'interféron. Les données sur la réponse de l'immunité innée au SARS-CoV-2 sont encore insuffisantes mais suggèrent également une inhibition de la production d'interférons de type I, essentielles à la réponse antivirale et à la mise en place d'une réponse adaptative.

La sévérité du tableau clinique et notamment la présence d'un syndrome de détresse respiratoire aigu s'associe à un état proinflammatoire majeur selon les données biologiques rapportées dans les études chinoises (Guan et al, 2020 ; Ruan et al 2020). En cas de COVID-19, les paramètres inflammatoires sériques sont fortement augmentés chez les patients présentant une atteinte respiratoire sévère, chez qui il existe une élévation importante des cytokines proinflammatoires, dont l'interleukine-6 (IL-6), et une lymphopénie marquée (diminution des CD4, CD8 et NK). Il n'existe toutefois pas d'altération des valeurs d'immunoglobuline sérique chez ces patients (Huang et al, 2020). L'hypothèse émise est un mauvais contrôle de l'infection virale par le système immunitaire aboutissant à une destruction tissulaire massive et à une réponse inflammatoire excessive (Shi et al, 2020). Cette hypothèse a également été soulevée dans le cadre du SARS après avoir démontré que la charge virale diminue alors que la sévérité des symptômes cliniques augmente (Wang et al, 2004).

Les manifestations cliniques précoces du COVID-19 sont en particulier la fièvre, des céphalées, des douleurs musculaires et une toux, avant de se compliquer d'une atteinte pulmonaire (Guan et al, 2020 ; Lechien et al, 2020).

Le profil épidémiologique des patients hospitalisés en réanimation pour un COVID-19 est suivi par Santé Publique France depuis mi-mars par un réseau sentinelle de services de réanimation volontaires. Ainsi, dans le point épidémiologique hebdomadaire du 23 avril 2020 (*Santé Publique France 2020*), qui porte sur 3 192 cas, une confirmation virologique a été renseignée pour 2 853 (89%) patients et un résultat de scanner avec présence de lésions évocatrices de COVID-19 a été précisée pour 856 (27%) patients. L'âge moyen était de 63 ans (18% étaient âgés de 75 ans et plus) (Tableau 3a) et 73% étaient des hommes. Parmi eux, 79% avaient au moins une comorbidité (y compris l'HTA). Le délai médian d'admission en réanimation après l'apparition des premiers signes était de 8 jours (intervalle interquartile (IIQ) : 6-11 jours). La durée médiane de séjour en réanimation était de 8 jours (IIQ : 3-13 jours) chez les 976 personnes sorties de réanimation pour lesquelles l'information était disponible. Une co-infection ou surinfection a été identifiée chez 147 cas (5%), les agents infectieux les plus fréquents étant le *Staphylococcus aureus* (23 cas), le *Streptococcus pneumoniae* (23 cas) et l'*Haemophilus influenzae* (18 cas). Parmi eux, 360 sont décédés. Ils avaient un âge moyen de 70 ans (37% avaient 75 ans ou plus) et 81% présentaient au moins une comorbidité, les plus fréquemment rapportées étant une pathologie cardiaque (36%), le diabète (30%), l'hypertension artérielle (26%) ou une pathologie pulmonaire (23%).

Tableau 3b : Description des cas graves de COVID-19 admis en réanimation rapportés du 16 mars au 19 avril en France (données arrêtées le 21 avril 2020 à 13h, N= 3192) par les services de réanimation participant à la surveillance sentinelle*

Sexe	Ensemble des cas (n=3 192)		Décès en réanimation (n=360)	
	Effectif	%	Effectif	%
Ratio homme/femme et % d'hommes	2,7	73	2,6	72
Classes d'âge				
0-14 ans	20	1	2	1
15-44 ans	234	7	7	2
45-64 ans	1 204	38	82	23
65-74 ans	1 096	34	129	36
75 et +	587	18	134	37
Non renseigné	51	2	6	2
Total	3 192		360	
Facteurs de risque, comorbidités et grossesse				
Aucun	927	29	59	16
Diabète	797	25	112	31
Pathologie cardiaque	612	19	118	33
Pathologie pulmonaire	515	16	84	23
Obésité morbide (IMC>40kg.m ⁻²)	354	11	40	11
Immunodéficience	200	6	32	9
Pathologie rénale	181	6	35	10
Pathologie neuromusculaire	102	3	24	7
Grossesse	17	1	0	0
Autre	289	9	37	10
Non renseigné	84	3	11	3
Comorbidités sur recueil réalisé à partir du 06/04/2020 (578 cas dont 43 décès)¹				
Hypertension artérielle (HTA)	202	35	11	26
Pathologie hépatique	6	1	0	0
SDRA²				
Pas de SDRA	680	21	23	6
Mineur	283	9	12	3
Modéré	962	30	54	15
Sévère	1 122	35	244	68
Non renseigné	145	5	27	8
Ventilation³				
Oxygénothérapie (lunettes ou masque)	409	13	20	6
Oxygénothérapie à haut débit	726	23	68	19
VNI/Oxygénothérapie à haut débit	130	4	13	4
Ventilation invasive	1 726	54	252	70
ECMO/ECCO2R	80	3	16	4

¹ Ces deux comorbidités ont été incluses dans le recueil systématique après la mise en place de la surveillance. Les prévalences sont calculées à partir des données recueillies à compter du 06/04/2020 (semaine 15) afin de prendre en compte la montée en charge du recueil de ces deux items.

² Le mode de recueil de cette donnée permet de documenter le niveau de sévérité maximal de SDRA atteint au cours du séjour en réanimation.

³ Pour un patient donné, le recueil permet de documenter l'ensemble des aides et assistances respiratoires mis en place au cours du séjour en réanimation.

*A noter qu'il existe des valeurs manquantes pour l'ensemble des variables recueillies.

c) Rappel sur les mécanismes d'action des AINS en lien avec le contexte de l'expertise

Les défenses immunitaires naturelles de l'organisme contribuent à lutter contre les infections notamment virales. Or les données fondamentales, in vitro, suggèrent, que les AINS entravent ces défenses en impactant la

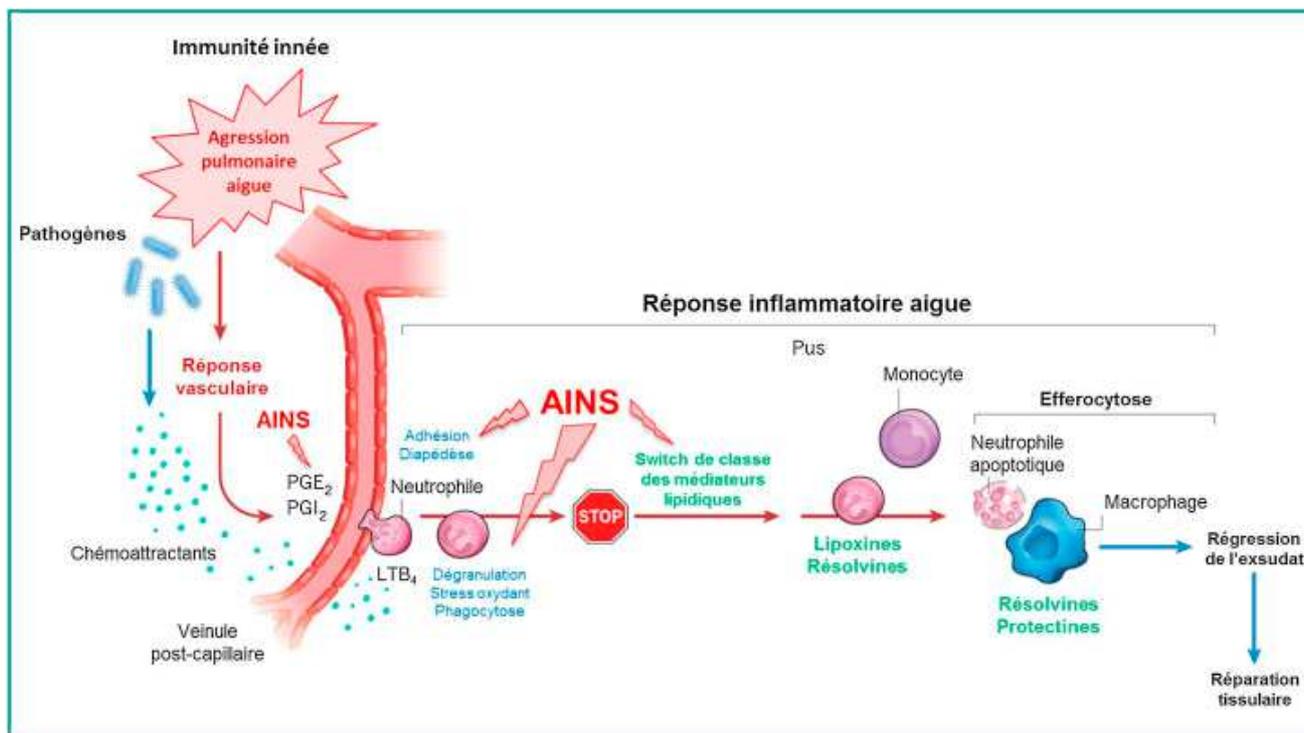
résolution du processus inflammatoire. D'après une review parue dans Nature en 2014 (Serhan 2014) reprise également par Voiriot et al en 2018 (cf figure ci-dessous), l'effet des AINS est biphasique :

- À la phase initiale, les AINS, en inhibant la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines PGE₂ et PGI₂ et leucotriène LTB₄), limitent le recrutement locorégional des polynucléaires neutrophiles et perturbent leurs propriétés intrinsèques (adhésion, dégranulation, stress oxydant, phagocytose), altérant les capacités de défenses immunitaires antibactériennes.

- À la phase tardive, les AINS, via l'inhibition de la cyclooxygénase inducible (COX-2), bloquent le switch de classe des médiateurs lipidiques, empêchant la libération locale des médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation (lipoxines, résolvines, protectines). L'absence de signal « Stop » limite le recrutement de monocytes/macrophages, nécessaire à la clairance des neutrophiles apoptotiques, ce qui pourrait ralentir le processus d'efferocytose et favoriser la pérennisation de la réaction inflammatoire locorégionale.

Des travaux plus anciens avaient déjà souligné le rôle important de la prostacycline (PGI₂), une prostaglandine « protectrice » régulant l'augmentation de la perméabilité capillaire induite par le TNF- α , contribuant ainsi à minimiser la réaction inflammatoire (Jahr J et al, 1996 ; Dorris et al. 2012)

Cette hypothèse de l'effet en 2 phases des AINS a été également montrée sur un modèle murin de lésion pulmonaire aiguë induite chimiquement (Fukunaga et al, 2005). Dans cette étude, l'inhibition médicamenteuse préalable de COX-2 a été associée à un moindre recrutement pulmonaire des polynucléaires neutrophiles à la phase initiale et à une inflammation majorée dès la 48^{ème} heure et prolongée au-delà, contribuant à une guérison retardée des animaux.



Enfin parmi les autres mécanismes d'action des AINS, il est important de souligner celui sur l'ACE2, compte tenu de son rôle comme « récepteur » au SARS-COV2 (cf supra). En effet une étude expérimentale évaluant l'effet de l'ibuprofène sur la fibrose cardiaque dans un modèle de diabète chez le rat, a montré que l'ibuprofène augmentait le niveau d'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (Qiao et al, 2015).

B. Matériel et Méthodes

a) Données de Pharmacovigilance françaises

Tous les cas enregistrés par les CRPV et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance jusqu'au 19/05/2020 concernant un patient présentant une infection par le SARS-Cov2 et pour lesquels un AINS était imputé « suspect » ont été sélectionnés dans la base nationale de Pharmacovigilance.

Critères de requête sur les cas :

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Date de saisie postérieure au 01/01/2020
- Date de validation du cas jusqu'au 19/05/2020
- Graves et non graves

Critères de requête sur les médicaments :

- présence d'un médicament appartenant à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens imputé suspect

Critères de requête sur les effets :

- Aucun critère

Autres critères de requête :

- présence du terme « COVID », « SARS » dans le narratif
- présence du terme PT « Infection à virus corona » dans les effets indésirables ou dans les antécédents

A l'aide du narratif, les cas ont été classés en fonction :

- de leur statut pour l'infection COVID-19 en cas « possible », « probable » ou « confirmé » (selon la définition Santé Publique France du 01/04/20)
- du type d'atteinte clinique secondaire au SARS-CoV2 en « infection pauci-symptomatique », « pneumonie sans signe de gravité », « pneumonie oxygène requérante », « pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë ».

Ont été exclus :

- les cas pour lesquels l'AINS était administré par voie locale ou intra-articulaire.

b) Autres données

Une détection de signal a été conduite dans la base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase), via l'outil VigiLyze, le 27 mai 2020. Ont été sélectionnés : (i) les cas d'infection COVID-19 selon la classification MedDRA (niveau HLT coronavirus infections), et (ii) les cas impliquant un AINS (suspect ou en interaction) selon la classification ATC (niveau 3 M01A).

La mesure de disproportionnalité était l'*information component*. Un signal est défini pour une paire médicament-effet indésirable si la borne inférieure de l'*information component* est supérieure à 0. (*Uppsala Monitoring Centre 2020*).

C. Résultats

a) Données de Pharmacovigilance Françaises

L'extraction a permis de sélectionner **39 cas** d'infection à SARS-CoV2 pour lesquels un AINS était imputé suspect enregistrés par les CRPV.

Parmi eux, 2 cas ont été exclus : 1 cas concernait une administration d'AINS par voie locale et pour le second l'infection à SARS-CoV2 n'était pas documentée (« *suspicion forte de COVID* », mais pas de PCR, ni d'imagerie, ni de contage indiqué dans le narratif). Ainsi, 37 cas ont été retenus pour l'analyse.

a.1 Données générales

Ces cas sont survenus entre le 18 février et le 12 avril 2020, c'est-à-dire entre la semaine 8 et la semaine 16.

Ils ont été notifiés aux CRPV entre le 16 mars et le 14 mai 2020, c'est-à-dire entre la semaine 12 et la semaine 20.

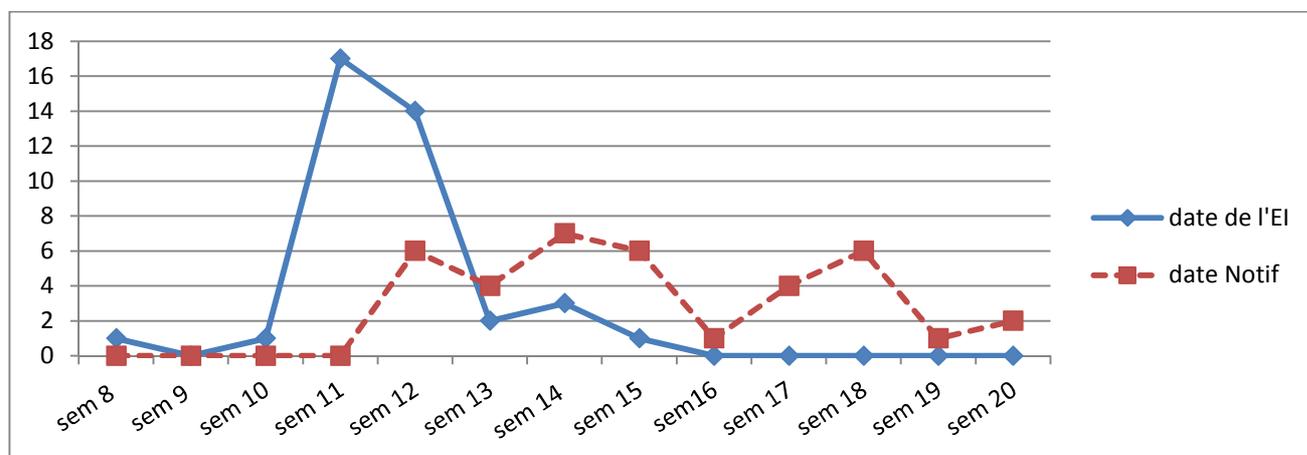


Tableau I : Répartition des cas en fonction de la date de survenue et de la date de notification (n=39)

	Nb
Nombre total de cas	39
<i>cas exclus</i>	2
Nombre total de cas retenus	37
Cas médicalement confirmés	37 (100%)
Cas graves	37 (100%)

Tableau II : Répartition des cas retenus

	Nb
Strasbourg	10
Amiens	8
Grenoble	4
Bordeaux	3
Montpellier	2
Nantes	2
Paris Cochin	2
Lyon	1
Marseille	1
Nice	1
Nancy	1
Paris St Antoine	1
	37

Tableau III : Répartition des cas par CRPV

- **Origine des cas :**

Déclarant

Médecin spécialiste : 259 (78%)

Pharmacien : 8 (22%)

Lieu exercice :

CHU : 36 (98%)

Autre CH : 1 (2%)

Recueil

Collecte : 24 (65%)

Notification spontanée : 9 (24%)

Question : 4 (11%)

- **Profil des patients**

Age median [ext] (Q1-Q3) : 55 ans [20-86] (39-60)

Sexe ratio : H/F = 22/15 (1.46)

- **Gravité des cas : 37/37 (100%)**

Décès : 5 (13%)

Mise en jeu pronostic vital : 14 (38%)

Hospitalisation ou prolongation : 24 (65%)

- **Médicaments associés modifiant l'immunité :**

Corticoïde per os : 4

Méthotrexate : 1

Humira : 1

a.2 Profil d'utilisation de l'AINS

- **Type d'AINS en cause :**

ibuprofène : 22 (59%)

kétoprofène : 6 (16%) (dont 2 fois IM)

diclofénac : 3 (8%)

naproxène : 1 (3%)

acéclofenac : 1 (3%)

phénylbutazone : 1 (3%) (préparation magistrale)

celecoxib : 1 (3%)

- **Circonstances de prise de l'AINS**

➤ Traitement chronique pour pathologie rhumatologique : 13 (35%)

➤ Traitement aigu : 24 (65%)

type - ibuprofène : 20

- diclofenac : 2

- kétoprofène : 2

modalités - sur prescription : 13 (54%)

- en automédication : 7 (29%)

- non connue : 4 (17%)

motif - toux et fièvre : 10 (42%)

- syndrome grippal : 7 (29%)

- fièvre isolée : 3 (12%)

- céphalées : 1 (4%)

- odynophagie : 1 (4%)

- lombalgies : 1 (4%)

- non connu : 1 (4%)

- **Durée de prise de l'AINS pour les prises aiguës**

Durée médiane = 5 jours (2-6)

Délai médian entre le début de prise et survenue des manifestations respiratoires aiguës = 7 jours (3-8)

Délai médian entre la survenue des manifestations respiratoires aiguës et la fin de prise = 0 jours (0-2)

a.3 Caractéristiques des patients

	Total (n=37)
Statut pour l'infection COVID-19	
Cas confirmés (PCR)	32
Cas probables (TDM)	3
Cas possibles (symptômes et contagé)	2
Présence de comorbidité (au moins 1 dont HTA)	20 (54%)
Type d'atteinte	
Forme pauci-symptomatique	0
Pneumonie sans signe de gravité	8 (22%)
Pneumonie oxygène requérante	9 (24%)
Pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë	17 (46%)
dont mention d'au moins 1 épisode de SDRA	15 (88%)
Autres*	3 (8%)
Délai entre 1^{er} sympt et les manifestations resp aiguës	
médiane (jours) (Q1-Q3)	7 (6-8)
Evolution	
Décès	5 (14%)
Evolution en cours	20 (54%)
Guérison	12 (32%)

Tableau IV : Forme clinique de l'infection COVID-19

*Trois patient ont un tableau clinique particulier qui ne peut pas être intégré dans les formes classiques d'infection à SARS Cov2.

Homme de 27 ans ayant bénéficié d'une chirurgie sur triple hernie discale il y a 3 semaines. Notion de prise de Lamaline et d'ibuprofène pour douleurs post opératoires mais dates des traitements et posologies non connues. Intervention de l'équipe du SMUR à domicile pour détresse respiratoire aiguë d'évolution rapidement fatale. Le patient n'a pas été testé SARS-CoV2; il n'est donc pas possible de savoir s'il était COVID-19 mais il y a une forte suspicion devant un contexte familial COVID-19 positif. Conclusion du déclarant: Détresse respiratoire aiguë avec arrêt cardiorespiratoire fatal pris en charge au domicile avec échec de la réanimation chez un patient qui était possiblement sous ibuprofène

Homme de 25 ans, asthmatique depuis l'enfance, traité au long cours par SYMBICORT, montélukast, INORIAL et VENTOLINE, hospitalisé pour une infection à COVID19 avec critères de sévérité après une prise unique de NUROFEN et de paracétamol pour des céphalées, dans un contexte d'arrêt récent des aérosols. Evolution favorable, patient en cours de guérison.

Homme de 20 ans qui présente un syndrome pseudo grippal avec asthénie, myalgies, céphalées, fièvre à 40°C, toux et rhinorrhée pour lesquels le médecin traitant prescrit de l'ibuprofène 3x/j pendant 8j (spécialité non connue). A J7, céphalées plus intenses et chute de mécanisme inconnu, puis troubles de conscience avec état d'agitation. Appel SAMU : fébrile à 40°C, agité Glasgow à 10, la SpO2 94% avec raideur de nuque A l'admission : SpO2 à 98% sous O2 à 2L/mn aux lunettes, Syndrome méningé franc ; intubé et sédaté condensations alvéolaires pseudonodulaires lobaires inférieures droites évoquant une origine infectieuse sous forme de pneumopathie organisée.

TDM : signes de pansinusites ; IRM : pansinusite faciale avec pyocèle prédominant au niveau fronto-maxilo-sphénoïdal gauche compliquée de thrombophlébite des veines ophtalmiques, des sinus caverneux et des veines sphéno-pariétales bilatérales ; artérite inflammatoire sténosante des carotides internes bilatérales ; aspect de pachyméningite de contiguïté avec leptoméningite diffuse et ventriculite septique donc images évoquant des foyers d'encéphalite pré-suppurative ; infiltration oedémateuse des espaces profonds de la face avec aspect de myosite des espaces masticateurs et péri-rachidiens. Secondairement à IRM de contrôle apparition d'une thrombophlébite du sinus sigmoïde de la veine jugulaire interne à droite.

Prélèvements bactériologiques locaux et les hémocultures positifs à S. Constellatus

Le frottis pharyngé est positif pour le Covid-19.

Prise en charge : drainage de la pansinusite ; une méatotomie moyenne bilatérale et ethmoïdectomie bilatérale ; méningoencéphalite traitée par cefotaxime à dose méningée (12g/j), métronidazole, amikacine IV. Pneumopathie à COVID-19 mineure extubé à J6 ; évolution favorable

Conclusion : Pansinusite faciale à Streptococcus constellatus et Staphylococcus ludgunensis, avec pyocèle et méningoencéphalite chez un patient qui a reçu 8 jours d'ibuprofène et pneumopathie au SARS-Cov2 mineure.

	AINS chronique N=13	AINS aigu N=24	Total n=37
Age médian (an) (Q1-Q3)	58 (53-59)	50 (32-56)	55 (39-60)
Sexe ratio (H/F)	7/6 (1.17)	13/9 (1.44)	22/15 (1.46)
Comorbidité	8/13 (61%)	12/24 (50%)	20 (54%)
Statut pour l'infection COVID-19			
Cas confirmés	9	23	32 (86%)
probables	2	1	3 (8%)
possibles	2	0	2 (6%)
Forme clinique de l'infection COVID-19			
Forme pauci-symptomatique	0	0	0
Pneumonie aiguë sans signe de gravité	2 (15%)	6 (25%)	8 (22%)
Pneumonie aiguë oxygène requérante	3 (23%)	6 (25%)	9 (24%)
Pneumonie avec insuf respiratoire aiguë	7 (54%)	10 (42%)	17 (46%)
Autres*	1 (7%)	2 (8%)	3 (8%)
Délai entre 1^{er} symptômes et les manifestations respiratoires aiguës			
médiane (Q1-Q3) (j)	7 (5-9)	7 (7-8)	7 (6-8)
Evolution de la pathologie COVID-19			
Décès	3 (23%)	2 (8%)	5 (14%)
Evolution en cours	8 (61%)	12 (50%)	20 (54%)
Guérison	2 (15%)	10 (42%)	12 (32%)

Tableau V : Caractéristiques en fonction des circonstances de prise de l'AINS

a.4 Caractéristiques des patients pour lesquels l'évolution est défavorable

Les 5 patients décédés étaient âgés de 27 à 86 ans. Parmi eux, 3 avaient un traitement chronique par AINS pour une pathologie rhumatismale ou une intervention récente et 2 avaient pris un AINS pour les premières manifestations de l'infection à SRAS-CoV2.

-Traitement chronique par AINS :

- femme de 81 ans avec comorbidités ayant une infection SRAS-CoV2 confirmée qui a fait une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë compliquée de pneumocystose et d'embolie pulmonaire, décédée des complications respiratoires
- femme de 86 ans avec comorbidités ayant une infection SRAS-CoV2 probable qui a fait une pneumonie oxygène requérante (délai de 10 jours entre les 1^{er} manifestations de l'infection et l'atteinte respiratoire) qui est décédée de complications respiratoires
- homme de 27 ans, sans comorbidité, en post opératoire d'une chirurgie lombaire, ayant une infection SRAS-CoV2 possible, qui a fait une détresse respiratoire aiguë compliquée d'arrêt cardiorespiratoire à domicile.

-Traitement aigu par AINS :

- femme de 50 ans avec comorbidités ayant une infection SRAS-CoV2 confirmée qui a fait une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë compliquée de SDRA (délai de 7 jours entre les 1^{er} manifestations de l'infection et l'atteinte respiratoire), l'AINS ayant été prescrit pour une toux fébrile et pris pendant 5 jours ; décédée d'un choc septique
- homme de 72 ans sans comorbidité ayant une infection SRAS-CoV2 confirmée qui a fait une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë compliquée de SDRA (délai de 2 jours entre les 1^{er} manifestations de l'infection et l'atteinte respiratoire), l'AINS ayant été prescrit pour une toux fébrile et pris pendant 2 jours, décédé d'une défaillance d'organes.

a.5 Caractéristiques en fonction de la gravité de l'atteinte pulmonaire

	Pneumonie sans signe de gravité (n=11)	Pneumonie oxygène requérante (n=9)	Pneumonie avec Insuff respiratoire aiguë (n=17)
Age médian (an) (Q1-Q3)	41 (27-53)	48 (31-57)	56 (55-70)
Sexe ratio (H/F)	5/6 (0.83)	5/4 (1.25)	12/5 (2.4)
Présence de comorbidité	7 (63%)	6 (66%)	7 (41%)
Prise AINS igu	8/11 (72%)	6/9 (67%)	10/17 (59%)
Délai entre 1 ^{er} sympt et manif resp aiguës médiane (Q1-Q3) (j)	7 (7-9)	7 (7-9)	7 (5-7)

Tableau VI : Caractéristiques en fonction de la gravité de l'atteinte pulmonaire

a.6 Caractéristiques des patients ayant une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë

	Patients avec pneumonie et insuf respiratoire aiguë exposés à un AINS (n=17)	Cas hospitalisés en réanimation en France* (n=3192)
Age moyen	58 ans	63 ans
Sexe ratio (% hommes)	59% (10/17)	73%
Présence d'une comorbidité (y compris HTA)	41% (7/17)	79%
Délai médian de passage en réanimation (j)	7 (5-7)	8 (6-11)
Episode de SDRA	88% (15/17)	35%
Age moyen des patients décédés (ans)	68 ans	70 ans

*Données Santé publique France au 19 avril 2020

Tableau VII : Caractéristiques des patients ayant une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë

b) Détection de signal dans Vigibase

La détection de signal est positive pour l'infection à coronavirus avec l'ibuprofène et le kétoprofène en France, mais aussi au niveau mondial. Parmi les 23 cas, 3 (13%) cas provenaient d'autres pays (2 cas en Allemagne, 1 cas en UK)

Médicament (suspect ou en interaction)	Effet indésirable (PT)	France				Global			
		Cas	IC ₀₂₅	IC	Décès	Cas	IC ₀₂₅	IC	Décès
Ibuprofène	Infection à coronavirus	14	2,6	3,5	5	17	0,1	0,8	5
Kétoprofène	Infection à coronavirus	6	0,8	2,1	0	6	0,0	1,4	0

Détection de signal. IC : information component. IC₀₂₅ : borne inférieure de l'information component

c) *Données de Pharmacoépidémiologie*

Dans cette problématique AINS et infection (*Micallef et al, 2020*), il faut rappeler l'étude de pharmacoépidémiologie réalisée Le Bourgeois et al, spécialement conçue pour minimiser le biais protopathique, et également par ce qu'elle incluait des sujets atteints d'infections virales aiguës respiratoires pour étudier le risque de survenue d'empyème dans les 15 jours suivants (*Le bourgeois et al, 2016*). L'étude a conclu à une majoration du risque d'empyème dès le premier jour d'exposition à l'ibuprofène (RC ajusté = 2,79 ; IC 95 % = 1,40-5,58), mais pas avec le paracétamol (RC conditionnel = 1,53 ; IC 95 % = 0,83-2,82), et à une diminution du risque d'empyème avec 6 jours d'exposition à un antibiotique.

D. *Discussion*

Cette analyse montre que 37 cas d'infection COVID-19 ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance, car survenus chez des patients pour lesquels la prise d'un AINS est suspectée d'avoir contribué au tableau clinique.

Le premier résultat à souligner est la caractérisation de ces cas, particulièrement contributive, dans le contexte de l'objectif de cette expertise :

- Ces cas étaient tous compliqués d'une atteinte respiratoire et sont survenus entre mi-février et mi-avril 2020. Ils ont tous été rapportés par des professionnels de santé et il s'agissait dans tous les cas, sauf un, de patients hospitalisés dans un CHU. La moitié des cas (19/37) émane des régions les plus touchées par l'épidémie, c'est-à-dire le Grand Est (Strasbourg et Nancy) et les Hauts de France (Amiens).
- L'AINS a été pris dans presque deux tiers des cas pour les premières manifestations, non spécifiques, de l'infection à SARS-CoV9, le diagnostic non connu au moment de la prise étant fait rétrospectivement. La durée médiane de prise était relativement longue (5 jours) et dans la moitié des cas sur prescription médicale. Le motif de prise ou de prescription était le plus souvent une fièvre accompagnée d'une toux ou d'un syndrome pseudo-grippal, l'utilisation pour une fièvre isolée étant à la marge (3/24).
- Pour la presque totalité des patients, l'infection à SARS-CoV2 a été confirmée par une PCR ou des images scannographiques typiques. Tous les cas étaient graves et seuls 22% ont eu une pneumonie sans signe de gravité.
- Le délai de survenue médian des manifestations respiratoires ayant conduit à l'hospitalisation après les premiers signes d'infection est de 7 jours, quelle que soit la gravité de l'atteinte et les modalités de prise de l'AINS (chronique ou aigu). Il est conforme au délai classiquement rapporté. Il s'agissait d'une forme grave de COVID-19 pour 70% des patients avec dans deux tiers des cas une pneumonie compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë, le plus souvent compliquée de SDRA et nécessitant une prise en charge en réanimation. Les patients ayant une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë étaient globalement un peu plus âgés et plus souvent des hommes. Ce qui est conforme aux données épidémiologiques de cette pathologie.
- Par rapport aux patients hospitalisés en réanimation en France pour infection COVID-19 pour la même période (*cf Santé publique France*), les 17 patients de notre série ayant pris un AINS et ayant fait une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë ont plutôt moins de comorbidité (41% vs 79%), fait plus d'épisodes de SDRA (88% vs 35%) et sont un peu plus jeunes (58 ans).
- Les patients ayant un traitement chronique par AINS sont de fait, en raison de l'indication, plus âgés et plus souvent porteurs de comorbidité, ce qui les rapproche des caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation pour forme grave. Dans ce contexte, le sur-risque éventuel lié à la prise d'AINS est probablement à la marge par rapport à celui inhérent au terrain.

Ces caractéristiques particulières expliquent probablement la notification de ces cas en pharmacovigilance, a fortiori dans un contexte de crise sanitaire, par les médecins, étonnés de rencontrer des formes graves chez des patients a priori moins à risque. Ainsi, en dehors du décès à domicile (difficile à analyser en l'absence de circonstance précise), les 2 décès chez des patients ayant pris un AINS pour les premiers signes de l'infection (toux fébrile) sont survenus au décours d'une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë, chez des patients relativement jeunes (50 et 72 ans), le plus âgé n'ayant pas de comorbidité rapportée. L'absence de cas notifié depuis la semaine 16 (13 au 19 avril 2020) s'explique probablement par la diminution importante de l'utilisation des AINS dans la fièvre et la douleur depuis mi-mars comme en témoigne les données de remboursement sur cette période (*Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de COVID 19*).

Parmi les cas déclarés figure un cas particulièrement grave d'infection bactérienne du SNC à streptocoque compliquant une sinusite (contemporaine d'une infection COVID-19). Ce patient était jeune et n'avait pas de comorbidité. Ce cas est tout à fait similaire à certains déjà rapportés dans la précédente expertise sur les complications infectieuses graves secondaires à la prise d'AINS pour une douleur fébrile, en l'occurrence une sinusite, pathologie pour laquelle des études récentes évoquent également un effet délétère des AINS (*Nicollas 2020 ; CRPV Tours & CRPV Marseille, 2019*).

Ainsi le profil des patients caractérisé dans ce travail, différent du profil épidémiologique décrit dans les travaux de Santé Publique France, suggère que l'exposition à un AINS à la phase précoce de l'infection à SARS CoV2 pour des symptômes aspécifiques a pu contribuer à développer une forme grave d'infection à COVID-19.

D'un point de vue mécanistique et plausibilité pharmacologique, les mécanismes d'action des AINS contribuent à étayer cette hypothèse : i) par blocage du processus normal d'inflammation, par les AINS pris à la phase initiale pour des symptômes aspécifiques de l'infection ii) par une action sur l'ACE2, qui sert de récepteurs au virus.

D'un point de vue médical, il est important de rappeler, comme mentionné dans notre rapport de pharmacovigilance de 2019, qu'une fièvre accompagnée d'une toux peut signer le début d'une infection pulmonaire virale ou bactérienne donc à risque de complication, alors même que l'absence de bénéfice d'un AINS dans cette situation a été clairement soulignée par de nombreuses publications et par la société Française de Pneumologie de Langue Française. Ce risque a d'ailleurs été souligné notamment par l'EMA lors de sa séance du PRAC en mai 2020 et également par l'International Union for Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR).

E. Conclusion

Compte tenu de :

- l'émergence en 2020 du COVID-19, qui se traduit notamment par des symptômes aspécifiques tels que de la fièvre, des céphalées, des douleurs musculaires et de la toux, avant de se compliquer d'une atteinte pulmonaire,
- de l'expertise de Pharmacovigilance soulignant les données solides expérimentales, cliniques et pharmacoépidémiologiques en faveur d'un risque d'aggravation des infections bactériennes à tropisme pulmonaires, récemment validée par le PRAC,
- des déclarations de pharmacovigilance suspectant l'implication d'un AINS dans une forme plus grave qu'attendue de pneumonie à COVID-19,
- des caractéristiques cliniques de ces cas (moins de comorbidités, évolution plus fréquente vers le SDRA) distincts du profil retrouvé dans les cas français en réanimation décrits par Santé Publique France,
- des données mécanistiques des AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de tout processus viral,
- des données expérimentales suggérant que l'ibuprofène augmente l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (dont le rôle est évoqué dans l'infection COVID-19),
- de l'absence d'étude clinique ayant montré des bénéfices cliniques des AINS sur les symptômes précoces du COVID-19,

cette recommandation, d'éviter la prise d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19, reste tout à fait d'actualité.

References

- ANSM : Dispositif renforcé de Pharmacovigilance (mars 2020) [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)
- CRPV de Tours et CRPV de Marseille. Rapport d'expertise - Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport+ PV AINS-Tours Marseille +2019.pdf>
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-534.
- Dorris SL, Peebles RS. PGI 2 as a Regulator of Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1–9.
- Epiphare. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de COVID 19; <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-des-medicaments-en-ville-durant-l-epidemie-de-Covid-19-point-de-situation-apres-cinq-semaines-de-confinement-Point-d-information>
- Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD. Cyclooxygenase 2 Plays a Pivotal Role in the Resolution of Acute Lung Injury. *J Immunol*. 2005 Apr 15;174(8):5033–9.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28;NEJMoa2002032.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
- Horisberger A, Moi L, Ribic C, Comte D. Maladies autoimmunes dans le contexte de la pandémie COVID-19. *Rev Med suisse* 2020 ; 16 : 827-30.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- International Union for Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) Clinical Division considerations in the context of COVID-19 pandemics (<https://iuphar.org/wp-content/uploads/2020/05/IUPHAR-Clinical-Division-Considerations-in-the-Context-of-COVID-19-Pandemics-1.pdf>)
- Jahr J, Grände P-O. Prostacyclin counteracts the increase in capillary permeability induced by tumour necrosis factor- α . *Intensive Care Med*. 1996 Dec;22(12):1453–60.
- Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, 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.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Intern Med*. 2020;10.1111/joim.13089. doi:10.1111/joim.13089
- Micaleff J, Soeiro T, Jonville-Béra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Therapie*. 2020;S0040-5957(20)30092-5. doi:10.1016/j.therap.2020.05.003
- Nicollas R, Moreddu E, Le Treut-Gay C, et al. Ibuprofen as risk-factor for complications of acute anterior sinusitis in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137(2):99-103.
- Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cardiology*. 2015 Apr 15;131(2):97–106.

- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in Intensive Care Med. 2020 Apr 6;:]. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-848.
- Santé publique France COVID-19 Point épidémiologique hebdomadaire du 23 avril 2020
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014;510(7503):92-101. doi:10.1038/nature13479
- Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020;27(5):1451-1454. doi:10.1038/s41418-020-0530-3
- Uppsala Monitoring Centre. 2020. “Analytics in VigiLyze.” 2020. <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/analytics-in-vigilyze>.
- Voiriot G, Chalumeau M, Messika J, Basille D, Philippe B, Ricard J-D, et al. Risques associés à la prise d’anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la pneumonie. Rev Mal Respir. 2018 Apr;35(4):430–40.
- Wang WK, Chen SY, Liu IJ, et al. Temporal relationship of viral load, ribavirin, interleukin (IL)-6, IL-8, and clinical progression in patients with severe acute respiratory syndrome. Clin Infect Dis. 2004;39(7):1071-1075. doi:10.1086/423808
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 2020;382(8):727-33