

 HUG Hôpitaux Universitaires Genève	Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 18.03.2020 Date version actuelle: 30.10.2020	Version 1.1
Rédacteur : J. Terrier, A. Lingenberg ; L. Bovet		Révisé et approuvé par : C. Samer, groupe guidelines COVID	
<h2>AINS et COVID-19 : évaluation pharmacologique</h2>			

A retenir :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient être associés à une aggravation des complications en cas d'infection virale ou bactérienne. Une association entre l'utilisation de certains AINS et l'aggravation de certaines infections bactériennes a été mise en avant en mai 2019 en France par l'ANSM.
- A ce jour deux études rétrospectives (danoise et israélienne) publiées et revues par les pairs et une étude anglaise de taille importante uniquement disponible en pré-print n'ont pas observé d'association entre l'utilisation d'AINS et une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients ayant une infection au SARS-CoV2. Outre les limitations liées à leur design rétrospectif, l'utilisation de registre ne permet pas d'assurer que les patients ont été effectivement exposés aux AINS ni d'établir un lien temporel (prescription pouvant être antérieure de plusieurs mois à l'infection).
- A l'inverse, une étude rétrospective se basant sur un registre coréen indique que l'utilisation d'AINS pourrait être associée à une augmentation du risque composite de décès à l'hôpital, d'admission en unité de soins intensifs, d'utilisation de la ventilation mécanique et de septicémie (ajustement par score de propension). Une expertise de pharmacovigilance française de mai 2020 a rapporté 37 cas d'infection COVID-19 ayant 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.
- En conclusion, s'il n'existe pas de preuves scientifiques univoques établissant un lien de causalité entre l'utilisation des AINS et la survenue ou l'aggravation d'une infection à SARS-CoV-2, le principe de précaution commande de ne pas utiliser les AINS sans discernement pour contrôler les symptômes liés au COVID-19.
- Recommandations :
 - o En raison de l'absence de données suffisamment solides excluant un rôle délétère des AINS et en présence d'alternative (paracétamol), nous préconisons de ne pas débiter un traitement d'AINS dans le contexte d'une infection à SARS-CoV-2.
 - o En présence de fièvre et d'un état grippal, la prise d'AINS en automédication est déconseillée. Il convient de privilégier en premier intention le paracétamol en cas de nécessité (fièvre mal tolérée).
 - o La prise de paracétamol est limitée à 4 grammes/jour, et en présence de facteurs de risque (malnutrition, jeûne prolongé, éthylisme chronique, prise d'inducteurs des cytochromes P450, hépatopathies aiguës ou chroniques), la dose recommandée ne devrait pas excéder 2g/jour afin de réduire le risque d'hépatotoxicité. Il convient d'être particulièrement attentif aux traitements combinés de paracétamol.
 - o Un traitement d'AINS prescrit au long cours pour une maladie chronique ne devrait pas être interrompu de manière systématique. Le patient devrait s'adresser à son médecin traitant et les situations évaluées au cas par cas.
 - o L'aspirine utilisée à faible dose (100 mg) n'a pas d'action anti-inflammatoire et ne doit pas être arrêtée.

Contexte général

Le 14.03.2020 le ministre français de la Santé, Olivier Véran, publie un tweet au matin indiquant dans le contexte du COVID-19 que : « la prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, cortisone...) pourrait être un facteur d'aggravation de l'infection. En cas de fièvre, prenez du paracétamol. Si vous êtes déjà sous anti-inflammatoires ou en cas de doute, demandez conseil à votre médecin ». L'avertissement est ensuite relayé par de nombreux médias francophones et internationaux. L'avertissement se baserait sur une information du CHU de Toulouse qui aurait indiqué que « quatre cas graves de coronavirus » auraient « tous consommé des anti-inflammatoires au début de la contamination ». L'information est ensuite démentie par le CHU de Toulouse, qui tient toutefois à rappeler que l'utilisation des AINS doit être précautionneuse en raison du risque supposément augmenté de complications en cas de fièvre et d'infections ¹ en lien avec les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'avril 2019. Par ailleurs, une étude chinoise de 2015 chez des rats diabétiques, a montré que l'ibuprofène entraînait une surexpression des récepteurs ACE2 ².

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS agissent principalement sur le métabolisme des prostaglandines. En outre, ils possèdent d'autres mécanismes d'action : inhibition de chimiotaxie, régulation négative de la production d'interleukine-1 (IL-1), diminution de production des radicaux libres et superoxydes, interférence avec les procédés intracellulaires calcium-dépendants. Sur la base de leur mécanisme pharmacodynamique, on distingue les inhibiteurs réversibles et irréversibles de l'enzyme cyclooxygénase (COX), certains d'entre eux étant sélectifs pour l'isoforme COX-2. ³

La classe thérapeutique des AINS contient diverses classes de molécules chimiquement différentes (voir annexe 1). Tous sont des acides organiques faibles, hormis la nabumétone – un pro-médicament cétonique métabolisé en médicament actif acide. Les principaux AINS sont les suivants : ³

DCI	Nom de marque
acide acétylsalicylique et dérivés salicylés	p.ex. Aspégic®, Aspirine®
célécoxib	Celebrex®, Celecoxib®
diclofénac	Diclac®, Diclo-Acino®, Diclofenac®, Dicloren®, Ecofénaç®, Inflamac®, Olfen®, Vifenac®, Voltarène®
étodolac	Lodine®
flurbiprofène	Angisil-X Dolo mint, FlurbiAngin®, Neo-angin®, Strepsils®
ibuprofène	Alges-X forte, Algifor®, Aspégic® Ibu, Brufen®, Contre-Douleurs®, Dismenol®, Dolo-Spedifen, Dolocyl®, Grefen®, Ibu Sandoz®, Ibufelan, Ibufen-L®, Ibuprofen®, Irfen®, Nurofen®, Optifen®, Saridon®, Sonotryl®, Spedifen, Treupel®
indométacine	Elmetacin®, Indocid®
kétoprofène	Fastum®
naproxène	Aleve®, Apranax®, Naproxen®, Proxen®, Vimovo®
piroxicam	Felden®, Piroxicam®
métamizole	Metamizol®, Minalgine®, Novalgin®, Novaminsulfon

Il convient de se rappeler que le métamizole (Metamizol®, Minalgine®, Novalgin®, Novaminsulfon) est un AINS dérivé des pyrazolones aux propriétés analgésiques non narcotiques, antipyrétiques et spasmolytiques. Il a été retiré du marché dans la plupart des pays sauf exception en Europe et notamment, en Suisse. ^{4,5}

Utilisation d'AINS dans le cadre de viroses et d'infections bactériennes ⁶⁻¹⁸

Ces dernières années, les AINS ont fait l'objet de plusieurs signalements aux autorités de pharmacovigilance nationales en France dans le cadre d'aggravation de symptomatologie en cas de

virose, selon un communiqué de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de la santé (ANSM) du 18.04.2019. En effet, sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité. Ces complications infections s'observaient après 2 à 3 jours de traitement et se manifestaient essentiellement sous la forme d'infections à streptocoques ou pneumocoques ⁶.

Selon un rapport d'expert publié dans le cadre de ce signalement ⁷, les données *in vitro* suggèrent que les AINS pourraient augmenter la sévérité des infections par trois mécanismes principaux:

1. Un effet inhibiteur sur la fonction phagocytaire ;
2. Une augmentation de la production des cytokines inflammatoires telles que TNF- α , IL-1, IL-6 ;
3. Une inhibition de l'hydrolase à sérine (FAAH), responsable de la dégradation de l'anandamide, un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde, dans la mesure où les endocannabinoïdes sont évoqués dans l'aggravation de l'infection bactérienne – notamment le sepsis.

Sur des modèles animaux, une méta-analyse de 8 essais randomisés contrôlés s'intéressant à l'utilisation d'antipyrétiques (acide acétylsalicylique, diclofénac ou paracétamol) dans le traitement de la grippe à *Influenza virus* a retrouvé un risque de mortalité augmenté pour les groupes traités par anti-inflammatoires, avec un odds ratio combiné à effets fixes (*fixed effects pooled OR*) de 1.34 (IC 95% [1.04-1.73]) pour les groupes traités par antipyrétique ⁸.

En termes de mécanismes physiopathologiques, plusieurs études chez la souris ont montré que la mortalité chez des souris déficitaires en COX-1 était significativement plus élevée que dans le groupe avec déficit en COX-2, dans le cadre d'infections à l'influenza ⁹. Une seconde étude a montré que l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme COX-1 (SC-560) deux semaines avant une infection à *influenza A* avait un impact significativement plus élevé sur la mortalité, la température corporelle et le poids des souris comparativement aux groupes traités par un inhibiteur de la COX-2 (célécoxib) ou sans traitement. Dans cette même étude, le nombre de cellules inflammatoires dans le liquide broncho-alvéolaire des souris traitées par célécoxib était significativement plus élevé ¹⁰.

Chez l'humain, le fabricant de l'ibuprofène rapporte effectivement les événements indésirables infectieux urinaires (incidence de 9%) et respiratoires (incidence 19%). Selon la monographie, des patients recevant de l'ibuprofène à une dose de 400 mg ($n_1 = 31$), 200 mg ($n_2 = 30$) et 100 mg ($n_3 = 30$) aux 4 heures pour 24 heures ont présenté une pneumonie bactérienne avec une incidence de 7%, 3% et 10%, respectivement, en comparaison avec un groupe placebo ($n = 28$) ¹¹. L'absence de valeur *p* rapportée ne permet pas de conclure à une différence significative. Le fabricant rapporte également une incidence jusqu'à 13% de bactériémie lors d'injections intraveineuses d'ibuprofène : effectivement, trois groupes de patients traités par 400 mg ($n_1 = 31$), 200 mg ($n_2 = 30$), 100 mg ($n_3 = 30$) présentaient respectivement une incidence de 0%, 0% et 13% de bactériémie suite à l'injection d'ibuprofène par voie intraveineuse ¹¹.

Dans la littérature, on retrouve les études suivantes, s'intéressant au traitement par AINS dans le cadre de diverses viroses :

- **Infections des voies respiratoires** : une étude multicentrique de type cas-contrôle ayant apparié des enfants de 3 mois à 15 ans souffrant d'infections virales aiguës de divers types – groupées en 3 catégories : infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), des voies respiratoires inférieures et autres. Cette étude a montré que l'utilisation d'AINS a un OR de 2.79 (IC 95% [1.40-5.58]) pour un risque augmenté d'emphyème ¹².
- **Infections de la peau et des tissus mous** : une étude cas-témoins nichée sur deux cohortes populationnelles suivies entre 1994 et 2005 – l'une avec primo-infection de varicelle ($n = 140'111$, âge moyen 10.7 ans) et l'autre avec zona ($n = 108'257$, âge moyen 60.9 ans) – a examiné le taux de complications de la peau et des tissus mous en association avec la prise d'AINS, survenues respectivement chez 386 et 681 cas à 2 mois. Le rapport de taux de telles complications en association avec l'exposition aux AINS était de 1.6 (IC 95% [1.1-2.4]) ; le risque de complication n'était pas significativement augmenté en cas de traitement par paracétamol ¹³.

L'utilisation d'AINS a également été étudiée dans le cadre d'infections bactériennes de natures diverses :

- **Infections des voies respiratoires inférieures** : chez l'adulte, une récente étude de cohorte chez 221 patients traités par AINS dans le cadre de pneumonies acquises en communauté met en évidence une association significative entre AINS et survenue de complications pleuro-parenchymateuses – définies selon des critères validés de la British Thoracic Society – avec un OR = 2.57 (IC 95% [1.27-5.69], $p = 0.049$) ; les 24 patients ayant présenté de telles complications étaient significativement plus jeunes, présentaient moins de comorbidités et avaient une durée de la maladie plus longue ¹⁴. Une autre étude prospective sur un collectif de 90 patients avec pneumonie acquise en communauté traités par antipyrétiques et analgésiques à court terme a montré que 32 des patients ayant reçu des AINS avant admission en milieu hospitalier présentaient une fréquence significativement augmentée de complications pleuropulmonaires et de bactériémie (25% versus 5%, $p = 0.014$), en particulier chez des patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques concomitamment aux AINS (69% versus 27%, $p = 0.009$). Le mécanisme suggéré est un retard de réponse immunitaire systémique ¹⁵. Chez 57 patients hospitalisés pour une pneumonie avec épanchement pleural et avec ou sans traitement par AINS avant l'admission, l'utilisation d'AINS était un facteur de risque indépendant pour une hospitalisation prolongée de plus de 10 jours ($\beta = 5.025$, IC 95% [1.433-8.618], $p = 0.007$) ¹⁶. Une étude rétrospective a identifié 20 patients recevant des AINS avant admission parmi 106 patients admis aux soins intensifs pour une pneumonie acquise en communauté : ceux-ci présentaient une incidence d'épanchements pleuraux significativement augmentée (20% versus 2.3%, $p = 0.010$), et nécessitaient plus fréquemment une ventilation non invasive (25% versus 4.6%, $p = 0.003$) ¹⁷.
- **Infections cutanées et des tissus mous** : une autre étude réalisée sur la base de données de pharmacovigilance nationale française entre 2000 et 2004 retrouve des infections des tissus mous chez 38 patients pédiatriques (parmi lesquels 10 considérés comme « adultes » dès l'âge de 15 ans), 25 patients ayant été traités par ibuprofène dont 24 infectés par la varicelle, sur un total de 1951 effets indésirables cutanés rapportés. L'exposition à l'ibuprofène avait un rapport de cotes ajusté de 31.38 (IC 95% [6.40 ; 153.84]) de provoquer une infection nécrosante des tissus mous occasionnée par les streptocoques β -hémolytiques du groupe A ¹⁸.

Infection à SARS-CoV2

Etudes publiées et revues par les pairs

- Une étude danoise¹⁹ se basant sur des données de registres administratifs et sanitaires a inclus 9'236 personnes testées positives pour le SRAS-CoV-2 (âge médian 50 ans) sur la période du 27 février au 29 avril 2020. Les utilisateurs d'AINS (2.7%) (définis comme des personnes ayant eu une ordonnance contenant des AINS jusqu'à 30 jours avant le test de dépistage SRAS CoV-2) ont été appariés à un maximum de 4 non-utilisateurs à la date du test et par scores de propension. Les AINS n'étaient pas associés à un excès de mortalité à 30 jours (RR 1,02, IC 95% 0,57 à 1,82, $p = 0,95$); au risque d'hospitalisation (RR 1,16, IC 95% 0,87 à 1,53, $p = 0,31$), à l'admission en unité de soins intensifs (RR 1,04, IC 95% 0,54 à 2,02, $p = 0,90$; RD 0,2%, IC 95% -3,0% à 3,4%, $p = 0,90$), ou à la ventilation mécanique (RR 1,14, IC 95% 0,56 à 2,30, $p = 0,72$).

Les principales limites de l'étude sont la possibilité d'une mauvaise classification de l'exposition, car tous les individus ayant une ordonnance d'AINS n'utilisent pas le médicament de façon continue, et la possibilité d'une confusion résiduelle par indication, car les AINS peuvent généralement être prescrits à des individus en meilleure santé en raison de leurs effets indésirables.

- Une étude de cohorte rétrospective israélienne²⁰ a évalué l'impact de l'utilisation d'ibuprofène chez 403 cas confirmés de COVID-19, avec un âge médian de 45 ans. Un questionnaire a été remis aux patient.e.s les interrogeant sur leur utilisation d'ibuprofène une semaine avant l'hospitalisation. Sur l'ensemble de la cohorte, 44 patient.e.s (11%) ont eu besoin d'une assistance respiratoire et 12 (3%) sont décédés. Cent soixante-dix-neuf (44%) patient.e.s avaient de la fièvre, dont 32 % prenaient du paracétamol et 22 % de l'ibuprofène, pour soulager les symptômes. Dans le groupe ibuprofène, 3 (3,4%) patients sont morts, tandis que dans le groupe non-ibuprofène, 9 (2,8%) patients sont morts ($p = 0,95$). Neuf (10,3 %) patients du groupe ibuprofène ont eu besoin d'une assistance respiratoire, contre 35

(11%) du groupe sans ibuprofène (p 1). Par rapport aux utilisateurs exclusifs de paracétamol, aucune différence n'a été observée dans les taux de mortalité ou le besoin d'une assistance respiratoire parmi les patients utilisant l'ibuprofène.

Cette étude possède de nombreuses faiblesses parmi lesquelles, l'absence d'ajustement avec le groupe contrôle et un biais potentiel de rappel lié au questionnaire rempli par les patients eux-mêmes.

- Une étude de cohorte ²¹ a utilisé la base de données nationale des soins de santé de la Corée du Sud, qui contient les données de tous les sujets ayant subi un test COVID-19 (n=69 793) au 8 avril 2020. Les utilisateurs d'AINS avaient reçu une prescription d'AINS dans les 7 jours précédant le test. Sur 1'824 adultes hospitalisés avec COVID-19 (âge moyen 49,0 ans, écart-type 19,0 ans ; femmes 59%), 354 étaient des utilisateurs d'AINS et 1 470 étaient des non-utilisateurs. Par rapport à la non-utilisation, l'utilisation d'AINS était associée à un risque accru de résultat composite primaire (décès à l'hôpital, d'admission en unité de soins intensifs, d'utilisation de la ventilation mécanique et de septicémie) OR 1,54, IC à 95 % 1,13-2,11). Les groupes contrôle et exposés étaient bien équilibrés en particulier pour les comorbidités connues pour être des facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge, le diabète, l'hypertension et le poids (ajustement par score de propension).

Cette étude a la qualité d'un échantillon important, d'un ajustement équilibré entre les groupes exposé et contrôle et d'une prévalence de prescription d'AINS relativement courte avant la maladie (7j). Cependant comme pour les autres études on ne peut garantir que ceux-ci ont effectivement été consommés. De plus l'utilisation d'une issue primaire incluant de nombreuses issues cliniques différentes est critiquable.

Expertise de pharmacovigilance française

Une expertise de pharmacovigilance française ⁶ datant de mai 2020 a rapporté 37 cas d'infection COVID-19 ayant 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. Ces cas étaient tous compliqués d'une atteinte respiratoire et sont survenus entre mi-février et mi-avril 2020. L'AINS a été pris dans presque deux tiers des cas pour les premières manifestations, non spécifiques, de l'infection à SARS-CoV2, le diagnostic non connu au moment de la prise étant fait rétrospectivement. Par rapport aux patients hospitalisés en réanimation en France pour infection COVID-19 pour la même période (cf Santé publique France), les 17 patient.e.s de la série ayant pris un AINS et ayant fait une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë avaient moins de comorbidités (41% vs 79%), fait plus d'épisodes de SDRA (88% vs 35%) et étaient plus jeunes (58 ans). 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).

Etudes en pré-print

Attention : Les pré-prints sont des rapports préliminaires de travaux qui n'ont pas été revus par des pairs. Les informations communiquées doivent donc être évaluées avec vigilance.

- Une grande étude rétrospective anglaise (postée le 14.08.2020) ²² a utilisé des données cliniques de routine provenant de plus de 17 millions de patient.e.s en Angleterre, liées aux données de décès de l'Office for National Statistics. Chez les patient.e.s exposé.e.s au AINS (dans les 4 derniers mois) (n=535'519 et 1'924'095 non-utilisateurs dans la population générale) les auteurs n'ont pas observé de différence dans le risque de décès lié à la COVID-19 associé à l'utilisation actuelle (HR, 0,95, IC à 95%, 0,80-1,13) dans le modèle ajusté. Parmi 1'711'052 personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde/ostéoarthrite, 175'631 (10%) utilisaient des AINS. Dans le modèle entièrement ajusté, il a été observé un risque plus faible de décès lié à la COVID-19 (HR, 0,78, 95 % IC, 0,65-0,94) associé à l'utilisation d'AINS par rapport à la non-utilisation.

Recommandations nationales

La majorité des recommandations nationales et internationales n'ont pas été remises à jour depuis le printemps dernier. Même si certaines reconnaissent l'absence de données solides, la majorité préconise le principe de précaution.

OMS : [https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19),

UK : <https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage>,
<https://www.nice.org.uk/advice/es25/chapter/Key-messages>

USA : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>,

Australie : <https://www.tga.gov.au/alert/no-evidence-support-claims-ibuprofen-worsens-covid-19-symptoms>.

France: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>

En mai 2019, le comité de sécurité (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) a commencé l'examen des deux AINS ibuprofène et kétoprofène suite au signalement de l'ANSM d'avril 2019. L'EMA indique le 18.03.2020 que « les informations sur les produits de nombreux AINS contiennent déjà des avertissements selon lesquels leurs effets anti-inflammatoires peuvent masquer les symptômes d'une infection qui s'aggrave. Le PRAC examine actuellement toutes les données disponibles pour voir si des mesures supplémentaires sont nécessaires. » (18)

Rappels sur l'utilisation de paracétamol

Le paracétamol possède des propriétés antipyrétiques et antalgiques pour les douleurs d'intensité faible à modérée⁵. Son utilisation en automédication n'est pas dénuée de risques, car il est un agent hépatotoxique bien connu. Le paracétamol est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatocellulaire aiguë dans les pays développés et il convient de noter que près de la moitié des surdosages en paracétamol sont non intentionnels. Les atteintes hépatiques induites par le paracétamol sont dose-dépendantes^{23,24}. Le potentiel d'hépatotoxicité du paracétamol varie d'un individu à l'autre et dépend de la présence de facteurs de risque pouvant mener à une hépatotoxicité sévère, et ce même à dose thérapeutique (<4g/jour). Chez un patient avec facteurs risques (malnutrition, jeûne prolongé, éthylisme chronique, consommation régulière de paracétamol, prise d'inducteurs des cytochromes P450, hépatopathies aiguës ou chroniques), cette dose sécuritaire de 4 g/jour s'abaisse. La dose recommandée ne devrait alors pas excéder 2 g/jour. (20, 21)

Références :

1. Coronavirus : mise au point sur une information inexacte circulant sur les réseaux sociaux - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Accessed March 16, 2020. <https://www.chu-toulouse.fr/coronavirus-mise-au-point-sur-une-information>
2. W Q, C W, B C, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97-106. doi:10.1159/000375362
3. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14th edition. McGraw-Hill Education; 2018.
4. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):459-477. doi:10.1111/jcpt.12422
5. Information sur le médicament. Accessed February 4, 2020. <http://www.swissmedicinfo.ch/#section12>
6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed March 16, 2020.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>

7. CRPV Tours, CRPV Marseille. *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.*; 2018.
8. Eysers S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Perrin K, Beasley R. The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2010;103(10):403-411. doi:10.1258/jrsm.2010.090441
9. Carey MA, Bradbury JA, Seubert JM, Langenbach R, Zeldin DC, Germolec DR. Contrasting effects of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 deficiency on the host response to influenza A viral infection. *J Immunol.* 2005;175(10):6878-6884. doi:10.4049/jimmunol.175.10.6878
10. Carey MA, Bradbury JA, Reboloso YD, Graves JP, Zeldin DC, Germolec DR. Pharmacologic inhibition of COX-1 and COX-2 in influenza A viral infection in mice. *PLoS ONE.* 2010;5(7):e11610. doi:10.1371/journal.pone.0011610
11. Home - MICROMEDEX. Accessed February 4, 2020. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
12. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics.* 2016;175:47-53.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.025
13. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(2):203-209. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x
14. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung.* 2017;195(2):201-208. doi:10.1007/s00408-016-9973-1
15. Voirit G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2011;139(2):387-394. doi:10.1378/chest.09-3102
16. Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulialis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med.* 2017;123:28-33. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.005
17. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care.* 2014;29(5):733-738. doi:10.1016/j.jcrc.2014.05.021
18. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, Lapeyre-Mestre M, French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(3):249-255. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x
19. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, 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 Medicine.* 2020;17(9):e1003308. doi:10.1371/journal.pmed.1003308
20. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26(9):1259.e5-1259.e7. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.003
21. Association Between Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Adverse Clinical Outcomes Among Adults Hospitalized With Coronavirus 2019 in South Korea: A Nationwide Study | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic. Accessed October 29, 2020. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1056/5876905>
22. Wong AY, MacKenna B, Morton C, et al. OpenSAFELY: Do adults prescribed Non-steroidal anti-inflammatory drugs have an increased risk of death from COVID-19? *medRxiv.* Published online August 14, 2020:2020.08.12.20171405. doi:10.1101/2020.08.12.20171405
23. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95-106. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.016
24. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-815. doi:10.1038/clpt.2011.58
25. Netgen. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Revue Médicale Suisse.* Accessed March 17, 2020. <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32629>