

<https://sfpt-fr.org/covid19>

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et infection COVID-19

Introduction

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) forment une vaste famille pharmacologique hétérogène, mais ils ont tous pour point commun d'inhiber l'une des deux enzymes de dégradation de l'acide arachidonique, la cyclooxygénase (ou Cox) conduisant à une diminution de la synthèse des prostaglandines (PGE1, PGE2, PGF- α , PGF2- α ...). Leur principale indication était la douleur rhumatologique d'origine inflammatoire, mais leur utilisation dépasse désormais largement cette indication. Si depuis quelques décennies leur prescription a décliné en raison de leur mauvais profil de sécurité, en particulier chez le sujet âgé, leur statut de médicament à prescription médicale facultative (ou vente libre) s'est traduit par une augmentation de leur utilisation, en particulier pour la fièvre et les douleurs non rhumatologiques. Leur mécanisme d'action explique leurs effets indésirables graves les plus fréquents : les atteintes digestives à type de gastrite ou d'ulcère digestif compliqué d'hémorragie et les atteintes rénales à type d'insuffisance rénale aiguë chez les patients à risque (sujet âgé, hypovolémie, déshydratation...). Ces effets indésirables, fréquemment sources d'hospitalisation [1], sont connus de longue date et sont le plus souvent évitables, si l'on prend en compte leurs facteurs de risque.

D'autres risques, spécifiquement en lien avec leur utilisation dans la fièvre ou la douleur non rhumatologique, ont été mis en évidence plus récemment. Ainsi, le risque majoré d'évolution vers une fasciite nécrosante (FN) en cas de prise d'un AINS en présence d'une infection cutanée a été évoqué dès 1995, par la publication d'une série de 14 cas de FN survenus au décours d'une varicelle chez des enfants, dont 35 % avaient été exposés à l'ibuprofène [2]. Cette alerte a conduit la *Food and Drug Administration* (FDA) à diffuser une mise en garde sur l'utilisation des AINS au cours de la

varicelle. Par la suite, plusieurs études de pharmacoépidémiologie ont permis de conclure que la prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en présence d'une surinfection cutanée de la varicelle pouvait favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante [3–5]. Ainsi, en 2003, la France a déconseillé l'utilisation d'un AINS en cas de varicelle.

En 2015, plusieurs observations cliniques relatives à la survenue d'une infection bactérienne grave, parfois fatale, chez des patients ayant pris un AINS pour une fièvre ou une douleur secondaire à une pathologie bactérienne, ont conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à demander une nouvelle expertise par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) [6,7]. Cette expertise, dont la synthèse est disponible sur le site de l'ANSM, a conduit à l'émergence d'un signal sur les infections pulmonaires graves, et à émettre des propositions d'informations et d'actions [6]. En 2018, suite à de nouvelles observations d'effets graves signalées et évaluées par les CRPV, un troisième rapport de pharmacovigilance, portant sur les complications bactériennes graves avec l'ibuprofène et le kétoprofène utilisés pour la fièvre ou les douleurs non rhumatologiques, a été réalisé [8]. Ce rapport intégrant également l'analyse d'études pharmacoépidémiologiques et expérimentales récentes a permis de consolider ce signal [8]. Ceci a conduit l'ANSM à partager ces résultats avec ses homologues européens afin qu'une analyse collective soit engagée (en cours) et également à communiquer, dès avril 2019, sur le rôle aggravant des AINS en cas d'infection bactérienne [9]. Il était rappelé, à cette occasion, de privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection bactérienne courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication [9]. Les manifestations cliniques précoces du COVID-19 se traduisant notamment par de la fièvre, des céphalées, des douleurs musculaires, de la toux, avant de se compliquer d'une atteinte pulmonaire [10], cette information sur les risques liés à l'utilisation d'un AINS a été renouvelée au début de l'épidémie COVID-19 et relayée largement auprès du grand public et des professionnels de santé [11,12], ce d'autant que les premiers cas d'infection grave chez des sujets jeunes ayant pris un AINS venaient d'être signalés aux CRPV.

L'objectif de cette synthèse est de faire le point sur l'état actuel des connaissances justifiant d'éviter la prise d'un AINS pour des symptômes évocateurs d'une infection COVID-19.

AINS et aggravation des infections pulmonaires

Données cliniques

Le rapport d'expertise de 2018 a analysé de façon très détaillée (éléments d'anamnèse, chronologie, description clinique...) les observations cliniques colligées par le Réseau français des CRPV [8].

Ainsi, 124 cas de pneumopathies aiguës communautaires, toutes compliquées, qu'il s'agisse d'une pleurésie purulente (n = 103), d'un abcès pulmonaire (n = 5), d'un sepsis (n = 4), d'une péricardite purulente (n = 2), ou d'un foyer de nécrose (n = 2), ont été expertisés. Pour tous ces cas, le rôle de l'AINS (113 avec l'ibuprofène et 11 avec le kétoprofène) comme facteur aggravant était suspecté. Les principales caractéristiques cliniques de ces cas étaient pour la moitié (63/124) des enfants souvent jeunes (30 % de nourrissons), ou des adultes jeunes (âge médian de 37 ans pour l'ibuprofène et 45 ans pour le kétoprofène), sans facteur de risque ni comorbidités. La durée médiane de traitement par AINS avant l'hospitalisation était assez courte (4 jours pour l'ibuprofène et 2 jours pour le kétoprofène). Les motifs de prise ou de prescription les plus fréquents étaient une symptomatologie pulmonaire fébrile (toux, dyspnée) dans la moitié des cas, une fièvre dans 21 % des cas, un syndrome grippal dans 13 % des cas, et une pneumopathie dans 6 % des cas. Une antibiothérapie était associée à l'AINS dans environ 1/3 des cas (39/113 pour ibuprofène et 0/11 kétoprofène) soit en même temps, soit peu après, mais avant l'hospitalisation. Il s'agissait le plus souvent de pneumopathies communautaires à pneumocoque (73 % des cas), les infections à streptocoque étant au second rang (*Streptococcus pyogenes* ou autre). Les décès (4/124) concernaient toujours les adultes.

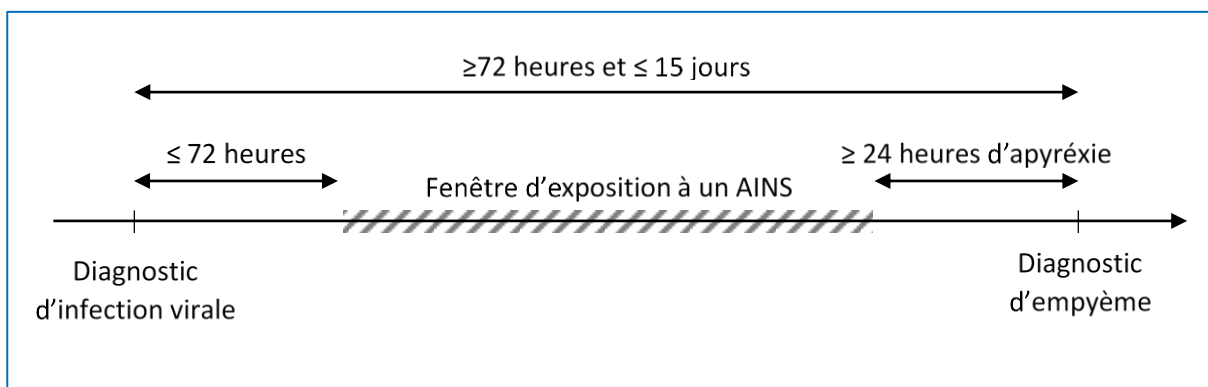
Données pharmacoépidémiologiques

Dans cette problématique AINS et infection, une limite importante des études de pharmacoépidémiologie est liée au biais protopathique, puisque l'exposition au médicament d'intérêt (l'AINS) peut être en lien avec les premiers signes de la complication pleuropulmonaire. Autrement dit, le risque est d'impliquer à tort le médicament, alors qu'il n'est qu'un marqueur « précoce » du début de la complication. L'étude française réalisée par Le Bourgeois et al, a été spécialement conçue pour minimiser ce biais protopathique et certains facteurs de confusion [13].

Plus précisément, cette étude de type cas-témoin, menée dans 15 services de pédiatrie français, a inclus des enfants atteints d'infections virales aiguës respiratoires pour étudier le risque de survenue d'emphyème dans les 15 jours suivants [13]. Pour minimiser le biais protopathique (lié à une utilisation

de l'AINS pour la fièvre et/ou la douleur dues à l'apparition de l'empyème), les enfants ont été exclus s'ils n'avaient pas au moins 24 heures d'apyrexie entre la fin des symptômes de l'infection virale et le diagnostic d'empyème, ou si le délai entre l'apparition de l'infection virale et le diagnostic d'empyème était inférieur à 72 heures. L'exposition à un AINS était défini comme l'utilisation d'un AINS sur prescription ou en automédication commençant dans les 72 heures suivant le début de l'infection virale et avant l'apyrexie (ou pendant la période correspondante pour le témoin apparié) [Fig. 1]. Pour minimiser les facteurs de confusions liés aux pratiques des médecins ou à la situation géographique, les cas et les contrôles appariés provenaient de la même source population, et ont été recrutés par le même médecin. Les 83 cas d'empyème, dont 32 avaient été exposés à l'ibuprofène, ont été comparés aux 83 témoins appariés, dont 21 avaient été exposés à l'ibuprofène et 1 au kétoprofène. 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.

Figure 1. Définition de la fenêtre d'exposition chez les cas dans l'étude de Le Bourgeois et al. [13] pour minimiser le biais protopathique.



La portée des résultats de cette étude a d'ailleurs été soulignée par Paul Little de l'université de Southampton [14], investigateur principal de l'essai PIPS (*Pragmatic trial of Ibuprofen, Paracetamol and Steal*) mené en soins primaires auprès de 889 patients présentant une infection des voies respiratoires [15]. Dans cet essai randomisé dont l'objectif était d'évaluer différentes stratégies de prise en charge des symptômes (paracétamol, ibuprofène ou les 2 ; inhalations), les nouvelles consultations pour progression des symptômes et pour complications de la pathologie initiale étaient

plus fréquentes dans le groupe ibuprofène [15]. Dans une autre étude randomisée sur 3044 sujets évaluant des conseils personnalisés sur la prise en charge des infections respiratoires délivrés via un site internet interactif (*Internet Doctor Trial*), il a également mis en évidence un mauvais contrôle des symptômes graves dans le groupe ibuprofène [16].

L'étude de Le Bourgeois et les autres études pharmacoépidémiologiques publiées par d'autres équipes françaises mais également étrangères (USA, UK, Pologne), chez des enfants ou des adultes porteurs d'une infection pulmonaire bactérienne ou virale, suggèrent toutes que l'exposition à un AINS en cas d'infection pulmonaire majore le risque de complications pleuro-pulmonaires, avec des odds ratio compris entre 1,94 et 8,1 selon les études [13,17–23] (Tableau 1, et pour le détail de ces études, voir le rapport CRPV d'avril 2019 [8] et les travaux de Voiriot et al. [24,25]).

Données expérimentales

Les études *in vitro* montrent que les AINS perturbent la résolution du processus inflammatoire (voir pour revue Sehran [26] et les travaux de Voiriot et al. [24,25]). De façon schématique, l'effet des AINS est biphasique :

- 1) À la phase initiale, la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines PGE2 et PGI2, et leucotriène LTB4) est inhibée par les AINS, ce qui limite le recrutement locorégional des polynucléaires neutrophiles, perturbe leurs propriétés intrinsèques (adhésion, dégranulation, stress oxydant, phagocytose), altérant ainsi les capacités de défenses immunitaires antibactériennes.
- 2) À la phase tardive, l'inhibition par les AINS de la cyclooxygénase inducible (COX-2) bloque le switch de classe des médiateurs lipidiques, empêchant la libération locale des médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation (lipoxines, résolvines, protectines). Le recrutement de monocytes/macrophages, nécessaire à la clairance des neutrophiles apoptotiques, est impacté, ce qui pourrait 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 [27,28].

Cette hypothèse de l'effet en 2 phases des AINS a été également montrée sur un modèle murin de lésion pulmonaire aiguë induite chimiquement [29]. 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^e heure et prolongé au-delà, contribuant à une guérison retardée des animaux. Ces effets tardifs de COX-2 ont été retrouvés dans d'autres modèles animaux [30,31].

Des données fondamentales *in vitro* suggèrent que les AINS pourraient affecter directement la sévérité des affections bactériennes par plusieurs mécanismes : un effet inhibiteur sur la fonction des phagocytes concourant à une inflammation majorée, une augmentation de la production des cytokines inflammatoires (TNF- α , interleukine-1 et interleukine-6) [32–34,30,31,26], et une inhibition de la FAAH (hydrolase à sérine, dégradant l'anandamide, l'un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde) dans la mesure où les endocannabinoïdes sont évoqués dans l'aggravation des infections, et notamment les sepsis [35–39]. D'autres travaux expérimentaux *in vitro* et *in vivo* (chez l'animal) ont également montré un effet direct des AINS (en particulier de l'ibuprofène) sur l'extension de l'infection à *Streptococcus pyogenes* [40,41]. Même si elles ont évalué le rôle des AINS dans un autre type d'infection (les infections sévères des tissus mous), leur résultats sont particulièrement éclairants et peuvent probablement être extrapolés aux infections pulmonaires

L'étude de Weng et al. (2011) [40] a porté sur des souris inoculées avec 10⁸ CFU de *Streptococcus pyogenes* par voie intramusculaire et traitées par 50 mg/kg/jour d'ibuprofène par voie orale. Les groupes comparés étaient constitués de 14 souris inoculées et traitées par ibuprofène en 3 doses pendant 7 jours, et 12 souris inoculées et traitées par du sérum physiologique. Les résultats principaux étaient une mortalité plus élevée chez les souris traitées par ibuprofène à 10 jours (70 % versus 0 % ; $p < 0,001$), une infiltration de macrophages et des lésions tissulaires plus étendues chez les souris traitées par ibuprofène, et des concentrations tissulaires d'interleukine-6 et TNF- α plus élevées chez les souris traitées par ibuprofène ($p = 0,0001$ et $p = 0,001$).

Dans l'étude de Hamilton et al. (2014) [41], un AINS (kétorolac, ibuprofène ou indométacine) a été donné 1 heure avant l'inoculation des souris par le *Streptocoque pyogenes*, et 7 heures avant l'administration d'antibiotiques, puis tous les jours pendant 3 jours. Le groupe contrôle ne recevait pas d'AINS. L'antibiotique (pénicilline ou clindamycine) était donné pendant 72 heures. Dans les groupes ayant reçu un AINS, la mortalité était plus élevée, et l'efficacité de l'antibiotique réduite. Dans cette étude, en présence d'une infection à *Streptococcus pyogenes*, l'exposition à un AINS augmente la sévérité de l'infection et précipite le décès des souris. Lorsqu'il est associé à l'antibiothérapie, l'AINS diminue et/ou retarde son efficacité. Là encore, cette publication ne va pas

dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'un AINS en cas d'infection bactérienne retarderait le diagnostic et la mise en place d'une antibiothérapie, mais est en faveur d'un effet propre des AINS qui augmenterait la gravité des infections bactériennes à *Streptococcus pyogenes*.

Enfin, des travaux menés sur des modèles de traumatisme musculaire ont montré que l'ibuprofène altère la régénération musculaire, ce qui augmente l'expression de la vimentine, protéine agissant comme médiateur de l'adhésion des streptocoques, et facilitant ainsi leur prolifération [42,43].

L'ensemble de ces données expérimentales permet d'appréhender des mécanismes impliqués dans l'effet délétère des AINS en présence d'une infection :

- 1) Une abolition des symptômes évocateurs de l'inflammation (fièvre, douleur, œdème) par les AINS, à l'origine d'un retard au diagnostic clinique d'infection, et par conséquent à une prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier l'initiation d'une antibiothérapie dans les meilleurs délais. Mais cet effet est sans doute à la marge, les données tant expérimentales que cliniques étant en faveur d'une aggravation des infections bactériennes même en présence d'une antibiothérapie associée à l'AINS.
- 2) Les effets immunomodulateurs des AINS, qui altèrent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection, perturbent leurs principales fonctions intrinsèques et limitent la clairance bactérienne, favoriseraient l'extension locorégionale de l'infection, en dépit de l'administration d'une antibiothérapie adaptée. De plus, en perturbant le switch des médiateurs lipidiques induit par la COX-2, les AINS pourraient contribuer à la pérennisation du processus inflammatoire locorégional. En impactant le système endocannabinoïde (via la FAAH, par les profens comme l'ibuprofène), ils contribueraient à l'aggravation de l'infection bactérienne.
- 3) Un effet direct des AINS (démonstré en particulier pour l'ibuprofène) qui favoriserait l'extension de l'infection à *Streptococcus pyogenes*.

AINS en situation COVID-19

Actuellement, les données suggèrent que l'infection COVID-19, tout comme les infections virales, induit initialement un processus normal d'inflammation, mécanisme de défense que les AINS peuvent bloquer. De façon intéressante, une étude publiée en 2015 a évalué l'effet de l'ibuprofène sur la fibrose cardiaque dans un modèle de diabète chez le rat, et a montré que l'ibuprofène augmente le

niveau d'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) [44]. Or, dans l'infection COVID-19, le niveau d'expression de l'ACE2 semble jouer un rôle primordial [45–47] (voir pour revue [48]). L'ACE2 semble être la porte d'entrée du SARS-CoV-2 dans l'organisme humain, et agirait donc comme récepteur au SARS-CoV-2 [46]. 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 [45]. Même si son rôle exact reste à élucider, des travaux suggèrent une action potentiellement délétère lors de la phase initiale de l'infection (c'est-à-dire lors de la phase de contamination virale) [46,49].

De plus les formes graves de COVID-19 semblent en lien avec une réaction immunitaire aigüe, ce qui peut poser la question d'utiliser, à ce stade, des molécules anti-inflammatoires. Il est à noter qu'un essai clinique français est annoncé, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du naproxène en *add-on* dans le traitement des patients sévères atteints de l'infection par le COVID-19 (ENACOVID) [50,51]. Cet essai clinique se base notamment sur des données expérimentales suggérant un double effet du naproxène, à la fois un effet antiviral montré sur le virus de la grippe, et un effet anti-inflammatoire recherché à la phase de l'orage cytokinique observé chez les malades en détresse respiratoire [52,53]. Cet essai clinique, mené auprès de 584 patients randomisés en 2 groupes parallèles, évaluera l'efficacité sur la mortalité toute cause à 30 jours du naproxène en *add-on* d'autres traitements utilisés actuellement en unités de réanimation [51]. Construit et dimensionné avant tout sur un objectif d'efficacité (le taux de mortalité à 30 jours), cet essai ne permettra pas de conclure sur le risque du naproxène dans cette situation, et notamment sur le risque d'infections pulmonaires.

En d'autres termes, même si il n'y a pas à l'heure actuelle d'études cliniques démontrant que les AINS augmentent le risque de forme grave ou de mortalité, des arguments mécanistiques suggèrent que la prise d'un AINS pour des symptômes suspects ou évocateurs d'un COVID-19 puisse être davantage délétère que bénéfique. Cette attitude de prudence est d'ailleurs partagée par Paul Little [54] et par le NICE [55].

Conclusion

En avril 2019, l'analyse multi-sources intégrant l'ensemble des données pharmacologiques (expérimentales, cliniques, pharmacoépidémiologique) confirmait et amplifiait les conclusions formulées lors du point sur les AINS et le risque d'infection bactérienne grave présentées en comité technique de pharmacovigilance de mai 2016 [6,7], à savoir le rôle des AINS étudiés (ibuprofène,

kétoprofène) dans l'aggravation des infections bactériennes notamment pulmonaires. Aussi, dans le contexte d'une infection, un traitement symptomatique par AINS pour des symptômes non graves (fièvre, douleur, myalgies...) n'est pas à recommander compte tenu d'un faisceau d'arguments cliniques et scientifiques en faveur du risque majoré d'infection bactérienne grave. De surcroît, l'existence d'une alternative médicamenteuse plus sûre avec le paracétamol à dose recommandée, rend légitime cette recommandation de précaution et de bon sens.

Avec l'émergence en 2020 du COVID-19 se traduisant également par une pneumopathie virale, et compte tenu de données expérimentales montrant que l'ibuprofène augmente le niveau d'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), cette recommandation est plus que jamais d'actualité.

Tableau 1. Études pharmacoépidémiologiques évaluant le rôle des AINS dans l'aggravation des infections pulmonaires

Auteurs Date Pays	Schéma d'étude	Participants Âge	Exposition	Évènement	Odds ratio (intervalle de confiance à 95 %)
Byington and al. [17] 2002 USA	Cas-témoins monocentrique	540 enfants atteints de pneumonie bactérienne communautaire < 19 ans	Ibuprofène Paracétamol	Empyème	Ibuprofène : 4,0 (2,5- 6,5) Paracétamol : non- significatif
François and al. [18] 2010 France	Cas-témoins bicentrique	767 enfants atteints de pneumonie communautaire 28 jours-15 ans	Ibuprofène Aspirine Glucocorticoïdes Autres AINS	Épanchement pleural, abcès pulmonaire ou cavitation sur présentation ou pendant le séjour à l'hôpital	Ibuprofène : 2,57 (1,51-4,35) Aspirine : 1,72 (0,69- 4,99) Glucocorticoïdes : 1,41 (0,58-3,41) Autres AINS : 2,41 (0,68-8,56)
Voiriot and al. [19] 2011 France	Cas-témoin niché dans une cohorte monocentrique	90 adultes atteints de pneumonie communautaire en unité de soins intensifs 52 ± 15 ans	AINS	Empyème pleural, ou cavitation pulmonaire	8,1 (2,3-28,0)
Messika and al. [20] 2014 France	Cas-témoin monocentrique	106 adultes atteints de pneumonie communautaire à pneumocoques en unité de soins intensifs 57,5 (44,5-74,1) ans	AINS	Épanchement pleural, ou abcès pulmonaire	4,04 (1,06-15,44)

Elemraid and al. [21] 2015 Royaume-Uni	Cas-témoin niché dans une cohorte multicentrique	160 enfants atteints de pneumonie ≤ 16 ans	Ibuprofène	Empyème pleural	1,94 (0,80-3,18) (intervalle crédible à 97,5 %)
Le Bourgeois and al. [13] 2016 France	Cas-témoin multicentrique	166 enfants atteints d'infection virale aiguë 3 mois-15 ans	AINS Paracétamol	Empyème pleural dans les 15 jours suivant le diagnostic d'infection virale aiguë	AINS : 2,79 (1,40- 5,58) Paracétamol : non- significatif
Basille and al. [22] 2017 France	Cas-témoin niché dans une cohorte monocentrique	221 adultes atteints de pneumonie communautaire en unité de soins intensifs 64,8 ± 17,3 ans	Ibuprofène	Épanchement pleural parapneumonique, empyème pleural, ou abcès pulmonaire	2,57 (1,02-6,64)
Krenke and al. [23] 2018 Pologne	Cas-témoin niché dans une cohorte monocentrique	203 enfants atteints de pneumonie communautaire 2 mois-17 ans	Ibuprofène Paracétamol	Épanchement parapneumonique, empyème pleural, pneumonie nécrosante, ou abcès pulmonaire	Ibuprofène : 5,06 (1,47-17,35) Paracétamol : 2,75 (1,22-6,16)

Références

- [1] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–9.
- [2] Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JHT, Rubens CE, Clarke WR. Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(7):588–94.
- [3] Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997;7(7):440–5.
- [4] Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt1):783–90.
- [5] Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107(5):1108–15.
- [6] CRPV de Tours et CRPV d'Angers. Point AINS et risque infectieux - Comité technique de pharmacovigilance – CT012016043. 2016. https://ansm.sante.fr/content/download/97701/1241193/version/1/file/CR_CT_Pharmacovigilance_CT012016043_17-05-2016.pdf. [Consulté le 8 avril 2020 (18 pp.)].
- [7] Jonville-Béra A, Sassier M, Vigier C, Laine P. Assessing the relationship between the use of NSAIDs for pain or fever and serious bacterial infection. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:5-20.
- [8] 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. 2019. https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport+_PV_AINS-Tours_Marseille_+2019.pdf. [Consulté le 8 avril 2020 (81 pp.)].
- [9] ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'information. 2019. <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>. [Consulté le 8 avril 2020].
- [10] 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;NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

- [11] Ministère des Solidarités et de la Santé. J'ai des symptômes, je suis malade COVID-19. 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/j-ai-des-symptomes-je-suis-malade-covid-19>. [Consulté le 8 avril 2020].
- [12] Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086. Published 2020 Mar 17. doi:10.1136/bmj.m1086
- [13] 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;175:47-53.e3.
- [14] Little P. Ibuprofen use in viral infection is associated with subsequent empyema. *J Pediatr* 2017;180:291–4.
- [15] Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013;347(oct25 2):f6041–f6041.
- [16] Little P, Stuart B, Andreou P, McDermott L, Joseph J, Mullee M, et al. Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet Doctor). *BMJ Open* 2016;6(4):e009769.
- [17] Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: Risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):434–40.
- [18] François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia: Suppurative complications of pneumonia. *Acta Paediatr* 2010;99(6):861–6.
- [19] Voiriot 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):387–94.
- [20] Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, 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):733–8.
- [21] Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children: Risk Factors of Pediatric Empyema. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(7):721–6.

- [22] 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):201–8.
- [23] Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J* 2018;12(1):253–61.
- [24] Voiriot G, Chalumeau M, Messika J, Basille D, Philippe B, Ricard JD, et al. Risques associés à la prise d’anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la pneumonie. *Rev Mal Respir* 2018;35(4):430–40.
- [25] Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia in adult and pediatric patients. *J Clin Med* 2019;8(6):786.
- [26] Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014;510(7503):92–101.
- [27] Jahr J, Grände PO. Prostacyclin counteracts the increase in capillary permeability induced by tumour necrosis factor- α . *Intensive Care Med* 1996;22(12):1453–60.
- [28] Dorris SL, Peebles RS. PGI₂ as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2012;2012:1–9.
- [29] 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;174(8):5033–9.
- [30] Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999;5(6):698–701.
- [31] Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001;2(7):612–9.
- [32] Perianin A, Roch-Arveiller M, Giroud JP, Hakim J. In vivo interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the locomotion of neutrophils elicited by acute non-specific inflammations in the rat—Effect of indomethacin, ibuprofen and flurbiprofen. *Biochem Pharmacol* 1984;33(14):2239–43.
- [33] Pettipher ER, Wimberly DJ. Cyclooxygenase inhibitors enhance tumour necrosis factor production and mortality in murine endotoxic shock. *Cytokine* 1994;6(5):500–3.
- [34] Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995;21(4):977–80.

- [35] Fowler CJ, Tiger G, Stenström A. Ibuprofen inhibits rat brain deamidation of anandamide at pharmacologically relevant concentrations. Mode of inhibition and structure-activity relationship. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(2):729–34.
- [36] Fowler C, Naidu P, Lichtman A, Onnis V. The case for the development of novel analgesic agents targeting both fatty acid amide hydrolase and either cyclooxygenase or TRPV1. *Br J Pharmacol* 2009;156(3):412–9.
- [37] Duggan KC, Hermanson DJ, Musee J, Prusakiewicz JJ, Scheib JL, Carter BD, et al. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2. *Nat Chem Biol* 2011;7(11):803–9.
- [38] Sardinha J, Kelly MEM, Zhou J, Lehmann C. Experimental cannabinoid 2 receptor-mediated immune modulation in sepsis. *Mediators Inflamm* 2014;2014:1–7.
- [39] Lafreniere J, Lehmann C. Parameters of the endocannabinoid system as novel biomarkers in sepsis and septic shock. *Metabolites* 2017;7(4):55.
- [40] Weng TC, Chen CC, Toh HS, Tang HJ. Ibuprofen worsens *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(6):418–23.
- [41] Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant AE. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. *J Infect Dis* 2014;209(9):1429–35.
- [42] Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis* 2006;193(12):1685–92.
- [43] Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, Stevens DL. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(3):231–9.
- [44] 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 15;131(2):97–106.
- [45] Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319(4):1216–21.
- [46] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

- [47] Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020 Mar 27;367(6485):1444–8.
- [48] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19. 2020. <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf>. [Consulté le 8 avril 2020 (14 pp.)].
- [49] Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46(4):586–90.
- [50] Ministère des Solidarités et de la Santé. Ministère des Solidarités et de la Santé – Financement en urgence de 11 projets de recherche appliquée en santé pour près de 9 millions d’euros. 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/ministere-des-solidarites-et-de-la-sante-financement-en-urgence-de-11-projets>. [Consulté le 8 avril 2020].
- [51] ClinicalTrials.gov. Efficacy of addition of naproxen in the treatment of critically ill patients hospitalized for COVID-19 infection (ENACOVID). 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633>. [Consulté le 8 avril 2020].
- [52] Lejal N, Tarus B, Bouguyon E, Chenavas S, Bertho N, Delmas B, et al. Structure-based discovery of the novel antiviral properties of naproxen against the nucleoprotein of influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(5):2231–42.
- [53] Tarus B, Bertrand H, Zedda G, Di Primo C, Quideau S, Slama-Schwok A. Structure-based design of novel naproxen derivatives targeting monomeric nucleoprotein of Influenza A virus. *J Biomol Struct Dyn* 2015 Sep 2;33(9):1899–912.
- [54] Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ* 2020;368:m1185. Published 2020 Mar 27. doi:10.1136/bmj.m1185
- [55] NICE. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG163>. [Consulté le 8 avril 2020].