

AINS et COVID-19 : évaluation pharmacologique

A retenir :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient être associés à une aggravation des symptômes lors de virose ou d'infection bactérienne. A ce jour, nous ne disposons pas d'évidence scientifique associant spécifiquement la prise d'AINS et l'aggravation d'une infection à SARS-CoV2 (COVID-19). Si à l'heure actuelle un lien de causalité n'est pas établi, le principe de précaution s'applique.
- Recommandations :
 - o En présence de fièvre et d'un état grippal, la prise d'AINS en automédication est déconseillée. Il convient de privilégier en première 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, éthyliste chronique, prise d'inducteurs des cytochromes P450, hépatopathies aiguës ou chroniques), la dose recommandée ne devrait pas excéder 2 grammes/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 d'emblée. Le patient devrait s'adresser à son médecin traitant.
 - o L'aspirine utilisée à dose antiagrégante plaquettaire (100 mg) doit être poursuivie.

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.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (2-4)

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. (2)

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 : (2)

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. (3,4)

Utilisation d'AINS dans le cadre de viroses et d'infections bactériennes (5–17)

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 (5).

Selon un rapport d'expert publié dans le cadre de ce signalement (6), 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 (7).

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 (8). 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 (9).

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 ($n = 28$) (10). 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 (10).

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'empyème (11).
- **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 (12).

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 (13). 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 (14). 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], $p = 0.007$) (15). 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%, $p = 0.003$) (16).

- **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 (17).

Infection à SARS-CoV2

A ce jour, nous ne disposons d'aucune étude scientifique ayant évalué le rôle des AINS dans l'aggravation d'une infection à SARS-CoV2 (COVID-19).

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 (4,19-21)

Le paracétamol possède des propriétés antipyrétiques et antalgiques pour les douleurs d'intensité faible à modérée (4). 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 (18,19). 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 [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/coronavirus-mise-au-point-sur-une-information>
2. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 14th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
3. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther. oct 2016;41(5):459-77.
4. Information sur le médicament [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.swissmedinfo.ch/#section12>
5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <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>
6. 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. Marseille; 2018 juin.
7. Evers 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. 1 oct 2010;103(10):403-11.

8. 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.* 15 nov 2005;175(10):6878-84.
9. 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.* 15 juill 2010;5(7):e11610.
10. Home - MICROMEDEX [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
11. 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. *The Journal of Pediatrics.* 1 août 2016;175:47-53.e3.
12. 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.* févr 2008;65(2):203-9.
13. 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.
14. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest.* févr 2011;139(2):387-94.
15. Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulianis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med.* 2017;123:28-33.
16. 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.* oct 2014;29(5):733-8.
17. 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.* mai 2008;33(3):249-55.
18. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
19. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* janv 2014;89(1):95-106.
20. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2011;89(6):806-15.
21. Netgen. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32629>