

5 mai 2021

Réponse rapide
en continu

COVID-19 et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse en continu a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

978-2-550-86376-2 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit COVID-19 et AINS. Québec, Qc : INESSS; 2020. 48 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées et sur une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, le processus ne repose pas entièrement sur une méthode systématique ni une validation externe selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS DE L'INESSS – 5 mai 2021

L'INESSS, en s'appuyant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction et sur les positions d'autres organisations constate que :

USAGE CHRONIQUE D'AINS

L'usage d'AINS pour le traitement d'une condition chronique ne devrait pas être interrompu chez les personnes adultes uniquement sur la base de la présence d'un diagnostic confirmé de COVID-19, puisque selon les données scientifiques cela n'aurait aucun effet sur le taux de mortalité, sur le taux d'hospitalisation, sur les risques d'admission aux soins intensifs et sur les risques d'avoir à recourir à de la ventilation mécanique.

USAGE AIGU D'AINS

L'usage aigu d'AINS serait possible chez les personnes adultes atteintes de COVID-19, puisque selon les données scientifiques cela n'aurait aucun effet sur le taux de mortalité, sur le taux d'hospitalisation, sur les risques d'admission aux soins intensifs et sur les risques d'avoir à recourir à de l'oxygénation.

Un résumé de l'état actuel des connaissances et du niveau de preuve scientifique pour les différents paramètres évalués est présenté dans le tableau ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêts	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Usage chronique d'AINS			
Mortalité	7 études de cohorte	Aucun effet	Modéré
Hospitalisation	1 étude de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Admission aux SI	1 étude de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Recours à la ventilation	1 étude de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Usage aigu d'AINS			
Mortalité	1 études de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Hospitalisation	1 étude de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Recours à la ventilation	1 étude de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Usage chronique ou aigu d'AINS			
Mortalité	2 études de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Hospitalisation	1 étude de cohorte	Faible risque d'augmentation du nombre d'hospitalisation	Insuffisant à faible
Admission aux SI	1 étude de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible
Recours à la ventilation	2 études de cohorte	Aucun effet	Insuffisant à faible

SI = Soins intensifs

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN qui se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Compte tenu de la transmissibilité accrue du SARS-CoV-2 comparativement au SARS-CoV, des chercheurs ont émis l'hypothèse que d'autres glycoprotéines de surface contenant de l'acide sialique pourraient permettre aux particules virales de se fixer et d'entrer par fusion dans les cellules des voies respiratoires [Fantini *et al.*, 2020]. Une fois à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Une multiplication virale importante provoque généralement une mort des cellules infectées. Les dommages entraînent une mobilisation des cellules immunitaires locales et une production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.

La COVID-19 se manifeste le plus souvent par une toux sèche et de la fièvre, des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe; certains patients développant une dyspnée. L'expérience clinique montre qu'elle peut être accompagnée d'une lymphopénie qui semble directement influencer le pronostic [Liu *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020]. Une pneumonie interstitielle, caractérisée par des opacités en verre dépoli généralement périphériques et bilatérales à l'imagerie pulmonaire [Yang *et al.*, 2020] survient dans les formes plus graves de la maladie. Elle est associée à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [Thompson *et al.*, 2017] et même à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de ces formes graves de COVID-19 est probablement causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Fu *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020].

Des questionnements quant aux risques d'aggravations potentiels liés à l'usage d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients atteints de COVID-19 ont été soulevés dans la communauté scientifique au début de la pandémie [Day, 2020; DGS, 2020]. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer les risques liés à l'usage des AINS, tels qu'un effet sur la régulation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) 2 [Fang *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2015] ou par un potentiel rôle dans le sentier d'activation des inhibiteurs des ACE [Voiriot *et al.*, 2019; Dreischulte *et al.*, 2015]. De même, les AINS pourraient retarder le diagnostic et donc les soins cliniques en masquant les symptômes d'une aggravation de l'infection [Basille *et al.*, 2017; Kotsiou *et al.*, 2017].

Par conséquent, il a été demandé à l'INESSS de suivre et d'analyser l'évolution des connaissances scientifiques et de réévaluer l'effet de l'usage des AINS chez les patients atteints de COVID-19. Les nouvelles données et recommandations publiées récemment pourraient amener l'INESSS à modifier sa position préliminaire prudente, publiée en mars 2020, qui favorisait l'utilisation de l'acétaminophène de préférence aux AINS.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Est-ce que l'usage d'AINS de façon chronique ou aiguë est sécuritaire (vs hospitalisation, recours à la ventilation, admission aux soins intensifs ou mortalité) chez les personnes atteintes de la COVID-19 ?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des AINS chez les personnes atteintes de la COVID-19 ?

Type de revue de littérature : Revue rapide en continu

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique. La stratégie de recherche est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de veille en mars 2020.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 avril 2021) : PubMed (NLM), Medline (OVID), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), TRIP Database, plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 avril 2021) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la Santé d'autres pays industrialisés (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France, États-Unis), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control and prevention* aux États-Unis (CDC) et sociétés savantes (Infectious Diseases Societies of America [IDSA], European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID], Société canadienne de pédiatrie [SCP], American Academy of Pediatrics [AAP]).

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliothécaire, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et les inclusions et exclusions validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux pour la sélection des documents présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Tableau 1 - Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SRAS-CoV-2
Intervention	Usage d'AINS
Comparateur	Absence d'usage d'AINS
Paramètres d'intérêt	Mortalité, hospitalisation, recours à la ventilation, admission aux soins intensifs (SI) ou tout composite incluant certains de ces paramètres
Devis	Étude de cohorte avec comparateur, essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) ou revue systématique avec ou sans méta-analyse
Langue	Publication en anglais ou en français.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	<u>Traitement</u> : Rapport de cas ; série de cas ; étude descriptive ; étude de cohorte sans comparateur, étude de cohorte avec comme comparateur un autre traitement; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	∅
Paramètres d'intérêt	Négativisation du RT-PCR, diminution de la charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut

Tableau 2 — Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-CoV-2
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur les AINS Modalités d'usage des AINS
Contexte de soins et pays	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir du 1er janvier 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et a été validée par un second (annexe B, tableau B-1 et B-2). La qualité méthodologique des études retenues n'a pas été évaluée à l'aide des outils d'évaluation critique ainsi certaines limites évoquées proviennent des auteurs

des études retenues et d'autres d'une analyse de critères basiques (p.ex. : biais de sélection, précision, puissance). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés ont été réalisés par un professionnel en se basant sur l'examen des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé¹, modéré², faible³ et insuffisant⁴ (annexe B, tableau B-3). Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Les différents paramètres, les critères et les niveaux de confiance ont été validés par l'équipe projet. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe C). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Validation externe

La réponse rapide a été envoyée à deux réviseurs scientifiques externes qui ont eu et commenté quant à la clarté du document ainsi qu'à son apport dans leur pratique. Les commentaires de ces réviseurs ont été analysés par les auteurs de la présente revue rapide. La décision d'intégrer ou non certains commentaires a été laissée à la discrétion des auteurs.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse mise à jour et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau — Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse mise à jour a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

¹ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

² La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

³ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁴ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Données cliniques

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les traitements associés à la COVID-19, 47 622 notices ont été recensées dont 49 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur les AINS. De ce nombre, aucun ECRA n'a été repéré et 10 études de cohortes ont été retenues pour l'analyse de l'effet des AINS chez les participants atteints de la COVID-19 [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020; Kragholm *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020]. L'état actuel des connaissances scientifiques est décrit ci-dessous en fonction de l'usage des AINS, soit pour un usage chronique précédant le diagnostic de COVID-19 ou un usage aigu dans les jours précédents ou pendant l'infection au SRAS-COV-2. Seuls les paramètres d'intérêts sur la mortalité, l'hospitalisation, l'admission au SI ou sur le recours à la ventilation sont présentés.

Description des études retenues

Un sommaire des caractéristiques de chacune des études retenues est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe B. En bref, parmi les dix études de cohortes retenues, trois ont été réalisées de manière prospective [Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020] et sept de façon rétrospective [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Jeong *et al.*, 2020; Kragholm *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020]. Trois études ont été réalisées avec des données nationales représentant la totalité du pays (Danemark et Corée du Sud) [Jeong *et al.*, 2020; Kragholm *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020] et une avec des données correspondant à environ 40 % de la population de l'Angleterre [Wong *et al.*, 2021]. Une étude a été réalisée aux États-Unis avec des données provenant de 1 255 établissements de santé [Osborne *et al.*, 2021], alors que les autres études provenaient d'Arabie saoudite, du Royaume-Uni, d'Israël, d'Iran et de Chine et ont été réalisées dans un nombre d'établissements variant d'un à huit [Liu *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020].

La majorité des études ont été faites sur des populations adultes atteintes de COVID-19 confirmé cliniquement ou par RT-PCR, alors que l'étude de Wong et coll. a plutôt sélectionné des participants adultes avec une prescription d'AINS dans les trois dernières années [Wong *et al.*, 2021]. Trois études ont été effectuées avec une population de participants hospitalisés [Liu *et al.*, 2021; Bruce *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020]. L'exposition aux AINS a été évaluée principalement en analysant la présence ou non de prescription dans le dossier des participants et quelques études ont utilisé un questionnaire (en personne ou par téléphone) ou ont utilisé les informations

d'enregistrement au moment de l'admission à l'hôpital [Liu *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020].

Dans 9 études, l'exposition aux AINS était reliée à une prise d'AINS de manière chronique avant le diagnostic de COVID-19 [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020; Kragholm *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020], alors qu'une étude a analysé la prise aiguë d'AINS (quelques jours avant le diagnostic ou pendant la maladie) [Abu Esba *et al.*, 2020] et deux études ont analysé la prise aiguë et chronique d'AINS [Abu Esba *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020]. En ce qui concerne les AINS, cinq études n'ont pas fait de distinction dans le type de produit utilisé [Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020], tandis que quatre études se sont concentrées ou ont précisé l'effet de l'ibuprofène [Abu Esba *et al.*, 2020; Kragholm *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020] et deux de l'acide acétylsalicylique (AAS) [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021].

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Plusieurs biais sont inhérents à l'usage de cohortes, tels que la possibilité de biais d'information, de sélection ou de confusion. L'évaluation de l'usage d'AINS est en majorité basée sur la présence de prescription dans le dossier du participant, ce qui amène plusieurs limites dans l'interprétation des résultats, puisqu'il est impossible de savoir quelle a été l'adhésion au traitement, souvent le dosage d'AINS n'est pas analysé et aucune information sur la prise d'AINS à la suite du diagnostic n'est disponible. De plus, dans plusieurs pays certains AINS sont en vente libre, ce qui pourrait avoir un effet sur le nombre de participants prenant ou pas des AINS dans les études particulièrement dans les groupes contrôles. Certaines des études de cohortes possèdent une petite taille d'échantillon et aucune n'effectue d'analyse de puissance statistique, toutefois la majorité des études ont effectué des ajustements pour des variables confusionnelles dans leur analyse des données. Souvent, les groupes comparés sont déséquilibrés avec beaucoup moins de participants dans le groupe AINS en comparaison au groupe contrôle, de plus une certaine hétérogénéité est constatée au niveau des caractéristiques de base des participants (p. ex. : âge, sexe, comorbidités) dans plusieurs des études ce qui pourrait influencer les résultats rapportés.

Usage chronique d'AINS

En date du 6 avril 2021, les résultats de 9 études de cohortes comprenant entre 158 et 2 463 707 participants ont été retenus pour analyser les effets de l'usage chronique des AINS sur les personnes atteintes de COVID-19 [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Jeong *et al.*, 2020; Kragholm *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020].

Résultat sur la mortalité

Sept des études retenues ont analysé la mortalité [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020; Samimagham *et al.*, 2020], dont 5 comme paramètre d'intérêt principal [Liu *et al.*, 2021;

Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020], avec cependant différentes périodes de suivi (≥ 5 jours, 14 jours, 30 jours, 60 jours, ou inconnu). Dans six de ces sept études, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans le taux de mortalité lors de la prise chronique d'AINS comparativement à l'absence d'usage d'AINS pour les participants atteints de COVID-19 (Tableau B2) [Liu *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Abu Esba *et al.*, 2020; Bruce *et al.*, 2020; Lund *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Samimagham et coll., réalisée avec 158 participants (63 dans le groupe AINS et 95 dans le groupe contrôle), une analyse de régression logistique semblerait indiquer que la prise chronique d'ibuprofène serait un facteur pouvant affecter le taux de mortalité (rapport de cote ajustée⁵ [RCa] = 2 [IC à 95 % : non disponible]; $p = 0,001$) [Samimagham *et al.*, 2020]. Alors que, dans une analyse de sous-groupe de grande envergure, réalisée avec 1 977 972 participants (50 688 dans le groupe Ibuprofène et 1 927 284 dans le groupe contrôle), quant à l'usage chronique d'ibuprofène, Wong et coll. n'ont constaté aucune différence statistiquement significative sur le taux de mortalité (rapport de risques instantanés ajusté⁶ [RRIa] = 1,23 [IC à 95 % : 0,90 à 1,68]) entre les deux groupes analysés [Wong *et al.*, 2021].

Quant à l'usage de l'AAS, ce dernier a été analysé dans deux études en lien avec le taux de mortalité. Dans leur étude réalisée avec les données médicales de plus de 26 000 vétérans, Osborne et coll. ont constaté une réduction statistiquement significative de la mortalité dans le groupe ayant eu une prescription d'AAS dans les 30 jours précédant le diagnostic de COVID-19 (RCa⁷ = 0,38; [IC à 95 % : 0,33 à 0,45]; $p < 0,001$) [Osborne *et al.*, 2021]. Liu et coll. ont également constaté, dans une cohorte de 48 participants appariés, une réduction statistiquement significative de la mortalité à 30 et 60 jours de suivi dans le groupe ayant utilisé de l'AAS de façon chronique (RRI = 0,25; [IC à 95 % : 0,07 à 0,87]; $p = 0,030$) [Liu *et al.*, 2021].

Finalement dans leurs analyses de sous-groupe, Lund et coll. n'ont constaté aucune différence statistiquement significative quant à l'usage chronique d'AINS et la mortalité des participants atteints de COVID-19 autant selon leurs âges (< 65 ans, ≥ 65 ans) leur sexe, ou leur antécédent de maladie cardiovasculaire [Lund *et al.*, 2020].

Résultat sur l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs (SI) ou sur le recours à la ventilation mécanique

Parmi les études retenues, seule l'étude de cohorte de Lund et coll. a analysé l'effet de l'usage chronique des AINS sur l'hospitalisation, l'admission aux SI et sur le besoin d'un recours à la ventilation mécanique des participants atteints de la COVID-19 [Lund *et al.*, 2020]. Dans cette étude, les auteurs ont effectué un appariement de leurs participants à l'aide d'un score de propension en utilisant comme variable indépendante

⁵ Aucune information disponible sur les variables ayant été considérées pour l'ajustement du RC

⁶ Plusieurs variables dont entre autres : âge, sexe, obésité, fumeur...

⁷ Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et du « Care Assessment Needs (CAN) score »

l'âge, le sexe, les comorbidités pertinentes, l'usage de médicament de prescription et le stade de la pandémie. Dans les cohortes ainsi appariées, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'usage chronique ou non d'AINS sur le taux d'hospitalisation (Rapport de risque ajusté [RRa] = 1,16; [IC à 95 % : 0,87 à 1,53]; p = 0,31), sur l'admission aux SI (RRa = 1,04; [IC à 95 % : 0,54 à 2,02]; p = 0,90) ainsi que sur le besoin de ventilation mécanique (RRa = 1,14; [IC à 95 % : 0,56 à 2,30]; p = 0,72) [Lund *et al.*, 2020].

Paramètre composite

Deux études ont utilisé un paramètre principal composite pour analyser l'effet de l'usage chronique d'AINS. Dans l'étude de Kragholm et coll., le composite employé combine la présence d'un diagnostic de COVID-19 sévère, l'admission aux SI et la mortalité. Aucune différence statistiquement significative entre les participants ayant une prescription d'ibuprofène réclamée comparativement à aucune prescription n'a été constatée pour ce paramètre composite (RRa⁸ = 0,96; [IC à 95 % : 0,72 à 1,23]; p = 0,74) [Kragholm *et al.*, 2020]. De leur côté, Jeong et coll. ont utilisé comme paramètre composite une combinaison de la mortalité, de l'admission aux SI, de l'usage de ventilation mécanique et de la présence de septicémie et aucune différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes (RCa⁹ = 1,70; [IC à 95 % : 0,96 à 3,0]) [Jeong *et al.*, 2020]. Toutefois, lorsqu'une analyse de sensibilité alternative utilisant une pondération selon la probabilité inverse¹⁰ a été effectuée une différence statistiquement significative, en défaveur de l'usage d'AINS, a été observée (RC_{IPTW} = 1,54; [IC à 9 % = 1,13 à 2,11]) [Jeong *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'usage chronique des AINS chez les personnes adultes atteintes de la COVID-19

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur sept études de cohortes, avec un total de 2 501 404 participants, suggère que l'usage chronique d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le taux de mortalité.

Niveau de preuve scientifique : Modéré

Certaines données suggèreraient que l'usage chronique d'AAS pourrait réduire les risques de mortalité chez les personnes adultes atteintes de COVID-19

Hospitalisation, admission aux SI et recours à la ventilation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 9 236 participants, suggère que l'usage chronique d'ibuprofène chez les

⁸ Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités des participants

⁹ Ajustement en fonction de tous les facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, type d'assurance maladie, comorbidités et co-médications).

¹⁰ Inverse Probability of Treatment Weighted (IPTW) Model

personnes adultes atteintes de COVID-19 semblerait n'avoir aucun effet sur le taux d'hospitalisation, le taux d'admission aux SI ou sur le recours à la ventilation.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

Usage aigu d'AINS

En date du 6 avril 2021, les résultats d'une étude de cohorte, comprenant 503 participants, ont été retenus pour analyser les effets de l'usage aigu des AINS sur les personnes atteintes de COVID-19 [Abu Esba *et al.*, 2020].

Résultat sur la mortalité

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux de mortalité entre le groupe utilisant de façon aiguë de l'ibuprofène (RR1a¹¹ = 0,632; [IC à 95 % : 0,073 à 5,441]; p = 0,6758) ou faisant un usage aigu de tous autres AINS (RR1a¹² = 5,815; [IC à 95 % : 0,435 à 77,75]; p = 0,1833) et le groupe sans AINS [Abu Esba *et al.*, 2020].

Résultat sur l'hospitalisation et sur le besoin en oxygène

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux d'hospitalisation (RRa = 1,182; [IC à 95 % : 0,592 à 2,361]; p = 0,6539) et aux besoins en oxygène (RRa = 1,448; [IC à 95 % : 0,436 à 4,809]; p = 0,5454) des participants atteints de COVID-19 utilisant de manière aiguë l'ibuprofène comparativement à aucun usage d'AINS [Abu Esba *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'usage aigu des AINS chez les personnes adultes atteintes de la COVID-19

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 503 participants, suggère que l'usage aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 semblerait n'avoir aucun effet sur le taux de mortalité.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

Hospitalisation et recours à la ventilation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 503 participants, suggère que l'usage aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 semblerait n'avoir aucun effet sur le taux d'hospitalisation et sur le besoin en oxygénation.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

¹¹ Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités des participants

¹² Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités des participants

Usage chronique ou aigu d'AINS sans distinction

En date du 6 avril 2021, 2 études de cohorte, comprenant 403 et 503 participants, parmi les études retenues ont analysé l'effet de l'usage d'AINS chez des personnes atteintes de COVID-19 sans distinguer si l'usage était fait de manière chronique ou aiguë [Abu Esba *et al.*, 2020; Rinott *et al.*, 2020].

Résultat sur la mortalité

Le taux de mortalité a été analysé dans les deux études retenues et aucune différence statistiquement significative n'a été observée que ce soit pour l'usage d'AINS en général (RR_{Ia}¹³ = 0,492; [IC à 95 % = 0,178 à 1,362]; p = 0,1721) [Abu Esba *et al.*, 2020] ou pour l'usage d'ibuprofène uniquement (Différence de taux [Diff] = 0,6; [IC à 95 % : -4,3 à 5,5]; p > 0,95) [Rinott *et al.*, 2020].

Résultat sur l'hospitalisation

Une seule étude a analysé le taux d'hospitalisation en fonction de l'usage chronique ou aigu des AINS chez les personnes atteintes de COVID-19 et une différence statistiquement significative a été observée en défaveur de l'usage d'AINS avec 41,8 % d'hospitalisation dans le groupe AINS contre 17,4 % dans le groupe sans AINS (RR_a¹⁴ = 1,542; [IC à 95 % : 1,061 à 2,242]; p = 0,0234) [Abu Esba *et al.*, 2020].

Résultat sur l'admission aux SI

Une seule étude a analysé le taux d'admission aux SI en fonction de l'usage chronique ou aigu d'ibuprofène chez les personnes atteintes de COVID-19 et aucune différence statistiquement significative n'a été observée en comparaison au groupe n'utilisant pas l'ibuprofène (Diff = 1,6; [IC à 95 % : -4,5 à 7,7]; p = 0,72) [Rinott *et al.*, 2020].

Résultat sur le recours à la ventilation

Le recours à la ventilation a été analysé dans les deux études retenues et aucune différence statistiquement significative n'a été observée que ce soit pour un besoin d'oxygénation en général (RR_a¹⁵ = 0,919; [IC à 95 % = 0,482 à 1,753]; p = 0,7975 [Abu Esba *et al.*, 2020]; Diff = -2,8; [IC à 95 % : -9,3 à 3,7]; p = 0,53 [Rinott *et al.*, 2020]) ou pour le recours à la ventilation mécanique (Différence de taux [Diff] = 0,5; [IC à 95 % : -4,9 à 5,9]; p > 0,95) [Rinott *et al.*, 2020].

¹³ Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités des participants

¹⁴ Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités des participants

¹⁵ Ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités des participants

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'usage chronique ou aigu des AINS chez les personnes adultes atteintes de la COVID-19

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohortes, avec un total de 906 participants, suggère que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 semblerait n'avoir aucun effet sur le taux de mortalité.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

Hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 503 participants, suggère que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 pourrait augmenter les risques d'hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

Admission aux SI

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 403 participants, suggère que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 semblerait n'avoir aucun effet sur les taux d'admission aux SI.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

Ventilation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohortes, avec un total de 906 participants, suggère que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 semblerait n'avoir aucun effet sur le recours à la ventilation.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant à faible

2.1.2. Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis mars 2020, plusieurs organisations ont ajusté leur recommandation clinique sur les traitements associés à la COVID-19 ou ont publié ou modifié leur position concernant l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes atteintes de COVID-19 (annexe C) [BCCDC, 2021; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021; Haut Conseil de la santé publique, 2021; Van Ierssel *et al.*, 2021; WHO, 2021; ANSM, 2020; BCCDC, 2020; EMA, 2020; FDA, 2020; NHS, 2020; NICE, 2020a; NICE, 2020b; Santé Canada, 2020a].

Dans la majorité des documents retenus, il est mentionné qu'au moment de leur rédaction, aucune donnée scientifique de qualité ne permettait d'associer l'usage

d'AINS à une détérioration de l'état des personnes atteintes de COVID-19 [Center for Disease Control and Prevention, 2021; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021; Van Ierssel *et al.*, 2021; WHO, 2021; BCCDC, 2020; EMA, 2020; FDA, 2020; NHS, 2020; NICE, 2020a; NICE, 2020b; Santé Canada, 2020a]. Par conséquent, la plupart des documents mentionnent que l'usage des AINS pourrait être considéré pour le traitement symptomatique de la COVID-19 [BCCDC, 2021; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021; WHO, 2021; NHS, 2020; Santé Canada, 2020a] et ne devrait pas être cessé chez les personnes atteintes de COVID-19 qui en utilisent pour traiter une condition chronique [BCCDC, 2021; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021; Haut Conseil de la santé publique, 2021; BCCDC, 2020; NICE, 2020b; Santé Canada, 2020a]. Toutefois, d'autres documents mentionnent que l'usage de l'acétaminophène (paracétamol) devrait être préféré pour le traitement symptomatique aigu de la COVID-19 alors que les AINS devraient être utilisés avec prudence [Van Ierssel *et al.*, 2021] ou devraient être évités [HAS, 2021; Haut Conseil de la santé publique, 2021; ANSM, 2020].

DISCUSSION

La position de l'INESSS de mars 2020 restreignant l'usage aigu des AINS chez les personnes atteintes de la COVID-19 reposait principalement sur des données connexes de complications constatées avec l'usage d'AINS lors d'infections des voies respiratoires, ou lors d'infection avec le SRAS-CoV. Toutefois, un an plus tard, avec des données scientifiques associées directement à l'infection avec le SRAS-CoV-2, il ressort que la majorité des données scientifiques dans la littérature ne permet pas de corréler l'usage, autant aigu que chronique, des AINS à un effet notable sur la mortalité, l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs ou sur le recours à la ventilation dans la population adulte atteinte de COVID-19. Une étude de cohorte récente, réalisée en Corée du Sud, comparant l'usage préalable d'AINS à celui de l'acétaminophène chez les personnes atteintes de COVID-19 confirmait également l'absence d'effet sur la mortalité et sur le recours à la ventilation [Park *et al.*, 2021]. La majorité des documents contenant des recommandations cliniques analysés constate également qu'aucune donnée scientifique ne montre que l'usage d'AINS devrait être découragé chez les personnes atteintes de la COVID-19. Par conséquent, l'usage d'AINS pour le traitement d'une condition chronique ne devrait pas être interrompu chez les personnes adultes uniquement sur la base de la présence d'un diagnostic confirmé de COVID-19. De même, l'usage aigu d'AINS afin de soulager les symptômes de la COVID-19 chez les personnes adultes demeure une option valable.

Cette réponse rapide comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats sont basés sur des études de cohortes empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des participants, dans la taille des groupes comparés, dans les standards de soins reçus, la disponibilité en vente libre des AINS) affectant la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Par ailleurs, aucun processus de consultation d'experts n'a été effectuée outre une lecture externe du document.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

23 avril 2021 : 1^{re} mise à jour. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été instaurée avec la collaboration d'un conseiller en information scientifique. La méthodologie de réponse rapide qui a été suivie a été publiée sur le site web de l'INESSS ([lien](#)). Une appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été réalisée, laquelle tient compte de la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Pour les données scientifiques, ajouts de 10 études de cohortes portant sur l'usage d'AINS dans le contexte de la COVID-19. Ajout de 17 documents avec des positions sur l'usage des AINS provenant d'agences de santé

publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert. Une lecture externe a été effectuée.

20 mars 2020 : réponse rapide sur les AINS en contexte de la pandémie de COVID-19. Aucune étude identifiée à ce moment.

RÉFÉRENCES

- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alswaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 2020;
- ACMTS. Remdesivir for severe symptoms of COVID-19 [site Web]. 2020. Disponible à : <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hd0003-remdesivir-drug-implementation-advice-report.pdf> (consulté le 23 octobre 2020).
- ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 [site Web]. Agence nationale de sécurité du Médicament; 2020. Disponible à : https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/e8a290f467841cac5329a67c82a8a76b.pdf (consulté le 23 février 2021).
- 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.
- BCCDC. Clinical Reference Group Recommendations: Therapies for COVID-19 [site Web]. BC Center for Disease Control; 2021. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 25 mars 2021).
- BCCDC. Guidance for Primary Care Management of Adult Outpatients with Suspected or Confirmed COVID-19 [site Web]. BC Center for Disease Control; 2020. Disponible à : http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/BC_COVID_primarycare_outpatient_mgmt.pdf (consulté le 23 février 2021).
- Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, et al. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9(8):10.
- Center for Disease Control and Prevention. Clinical Questions about COVID-19: Questions and Answers [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html> (consulté le 25 mars 2021).
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [site Web]. États-Unis : NIH; 2021. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 25 mars 2021).
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ (Clinical research ed)* 2020:m1086.
- DGS. Actualisation recommandations Covid 19 [site Web]. Direction générale de la Santé; 2020. Disponible à : <https://dgs->

[urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage](https://www.urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage) (consulté le 23 février 2021).

- Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin–angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney International* 2015;88(2):396-403.
- EMA. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [site Web]. European Medicines Agency; 2020. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (consulté le 23 février 2020).
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(4):e21.
- Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International journal of antimicrobial agents* 2020:105960.
- FDA. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19 [site Web]. U.S. Food & Drug administration; 2020. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19> (consulté le 23 février 2021).
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* 2020;
- HAS. Tous les travaux de la HAS - Covid-19 [site Web]. Haute Autorité de Santé; 2021. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168585/fr/tous-les-travaux-de-la-has-covid-19 (consulté le 23 février 2021).
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 2021.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 25 mars 2021).
- Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Choe YJ, Fillion KB, Shin JY. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis* 2020;

- Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulianis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respiratory Medicine* 2017;123:28-33.
- Kragholm K, Gerds TA, Fosbol E, Andersen MP, Phelps M, Butt JH, et al. Association Between Prescribed Ibuprofen and Severe COVID-19 Infection: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Clin Transl Sci* 2020;13(6):1103-7.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Liu Q, Huang N, Li A, Zhou Y, Liang L, Song X, et al. Effect of low-dose aspirin on mortality and viral duration of the hospitalized adults with COVID-19. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(6):e24544.
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.
- Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003308.
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2021. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 25 mars 2021).
- NHS. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in people with or at risk of COVID-19 (RPS2001) [site Web]. National Health Service; 2020. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/acute-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs/> (consulté le 23 février 2021).
- NICE. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. 2020a;
- NICE. COVID-19 rapid evidence summary: Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. 2020b;

- Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Rösli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. *PLoS One* 2021;16(2):e0246825.
- Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep* 2021;11(1):5087.
- 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;131(2):97-106.
- Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(9):1259 e5- e7.
- Samimagham HR, Arabi M, Hooshyar D, KazemiJahromi M. The Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with COVID-19 Severity and Mortality. *Archives of Clinical Infectious Diseases* 2020;15(4):1-5.
- Santé Canada. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires [site Web]. Gouvernement du Canada; 2020a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html#a9> (consulté le 9 février 2021).
- Santé Canada. No scientific evidence that ibuprofen worsens COVID-19 symptoms [site Web]. Gouvernement du Canada; 2020b. Disponible à : <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72633a-eng.php> (consulté le 23 février 2021).
- Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* 2020;7(1):19.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2020.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Engl J Med* 2017;377:562–72.
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique : 2021. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 25 mars 2021).
- 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. *Journal of Clinical Medicine* 2019;8(6):786.

- WHO. COVID-19 Clinical management - Living guidance [site Web]. World Health Organization; 2021. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> (consulté le 25 mars 2021).
- Wong AY, MacKenna B, Morton CE, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis* 2021;
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Zheng Y, Huang Z, Ying G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury. *medRxiv* 2020;(March 27, 2020.)
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : 6 avril 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR

	emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icanitab[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lycov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR peginterferon[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 6 avril 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ OR Coronavirus Infections/
2	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/

5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecul* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR ecilizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itilizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaetra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR lycov555 OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)**Date du repérage** : 6 avril 2021**Début de la veille** : avril 2020-**Limites** : anglais, français

1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china
---	---

	corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR ecilizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icanitabant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itilizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR lycov555 OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews	
Date du repérage : 6 avril 2021	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR auxora OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR lycov555 OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR peginterferon OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses

1 ^{er} auteur (année) référence	Abu Esba (2020) [Abu Esba <i>et al.</i> , 2020]	Bruce (2020) [Bruce <i>et al.</i> , 2020]	Jeong (2020) [Jeong <i>et al.</i> , 2020]	Kragholm (2020) [Kragholm <i>et al.</i> , 2020]	Lund (2020) [Lund <i>et al.</i> , 2020]	Osborne (2020) [Osborne <i>et al.</i> , 2021]	
Journal ou plateforme	Infectious Diseases and Therapy	Journal of Clinical Medicine	Clinical infectious Diseases	Clinical and Translational Science	PLOS Medicine	PLOS One	
Pays	Arabie Saoudite	Royaume-Uni	Corée du Sud	Danemark	Danemark	États-Unis	
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux	12 avril au 1 juin 2020	6 mars au 28 avril 2020	1 ^{er} janvier au 8 avril 2020	Février au 16 mai 2020	27 février au 29 avril 2020	2 mars au 13 septembre 2020	
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)	Étude de cohorte prospective 2 établissements # de l'étude : ∅	Étude de cohorte prospective 8 établissements # de l'étude : ∅	Étude de cohorte rétrospective Tous les établissements en Corée du Sud # de l'étude : ∅	Étude de cohorte rétrospective Tous les établissements au Danemark # de l'étude : ∅	Étude de cohorte prospective Tous les établissements au Danemark # de l'étude : ∅	Étude de cohorte rétrospective 1 255 établissements # de l'étude : ∅	
Nombre de participants (N)	Total	n = 503	n = 1 222	n = 1 824	n = 4 002	Cohorte non appariée n = 9 236 Cohorte appariée n = 1 120	n = 26 346
	Groupe intervention	Groupe 1 : n = 40 Groupe 2 : n = 17 Groupe 3 : n = 96 Groupe 4 : n = 146	n = 54	n = 354	n = 264	Cohorte non appariée n = 248 Cohorte appariée n = 224	n = 6 324
	Groupe comparateur	Groupe 5 : n = 357	n = 1168	n = 1 470	n = 3 738	Cohorte non appariée n = 8 988 Cohorte appariée n = 896	n = 20 022
Caractéristiques population incluse	Critère d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte (≥ 18 ans) • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte (≥ 18 ans) • Hospitalisé • COVID-19 confirmé cliniquement ou par RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte (≥ 19 ans) • Hospitalisé • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 ans • COVID-19 positif 	<ul style="list-style-type: none"> • Résidents Danois • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Vétérans • COVID-19 confirmé par RT-PCR
	Âge	Age médian (EIQ) Groupe 1 : 34,5 (27–43,5) ans Groupe 2 : 38 (34–44) ans Groupe 3 : 57 (38,5–67,5) ans Groupe 4 : 47,5 (33–63) ans	N.D.	Age moyen ± ET Groupe AINS : 54,1 ± 17,6 ans Groupe contrôle : 47,8 ± 19,1 ans	Age médian (EIQ) Groupe AINS : 58 (46-68) ans Groupe contrôle : 57 (45-73) ans	Age médian (EIQ) Groupe AINS : 55 (43-64) ans Groupe contrôle : 49 (35-63) ans	Age moyen ± ET Groupe AAS 67,5 ± 10,8 ans Groupe contrôle 55,6 ± 17,2 ans

1 ^{er} auteur (année) référence	Abu Esba (2020) [Abu Esba et al., 2020]	Bruce (2020) [Bruce et al., 2020]	Jeong (2020) [Jeong et al., 2020]	Kragholm (2020) [Kragholm et al., 2020]	Lund (2020) [Lund et al., 2020]	Osborne (2020) [Osborne et al., 2021]
	Groupe 5 : 36 (27–49) ans					
Homme	57,3 %	56,5 %	41,1* %	47,3 %*	42,1 %*	89,1 %
Comorbidités	Total (%) Hypertension : 20,5 % Diabète : 22,5 % Dyslipidémie : 17,5 % Asthme / MPOC : 5,2 % Maladie cardiovasculaire 5,4 % Insuffisance rénale : 3,2 %	Total (%) Hypertension : 50,3 % Diabète : 27,0 % Maladie coronarienne 22,3 %	Total (%) : Hypertension : 20,3 %* Diabète : 12,4 %* Hyperlipidémie : 18,6 %* Asthme : 6,4 %* MPOC 16,0 %*	Total (%) : Hypertension : 22,0 %* Diabète : 11,2 %* MPOC 5,3 %*	Total (%) Asthme 6,8 %* MPOC : 4,1 %* Maladie cardiovasculaire 13,7 %	Total : Hypertension : 61,9 % Diabète : 36,5 % MPOC 32,2 %
Critères d'exclusion de l'essai	Participant incapable de répondre aux questions	• ∅	• ∅	<ul style="list-style-type: none"> • Autres AINS que l'ibuprofène • Histoire d'insuffisance cardiaque 	• ∅	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de "Care Assessment Need (CAN) score" 6 mois avant l'infection
Intervention	Exposition analysée: <ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1: usage aigu d'ibuprofène durant l'infection • Groupe 2: usage aigu d'autres AINS durant l'infection • Groupe 3: Utilisateur chronique d'AINS • Groupe 4: tous types d'usage (aigu ou chronique) d'AINS 	Prescription d'AINS ou prise d'AINS selon les données d'admission. Incluant : <ul style="list-style-type: none"> • Dérivés de l'acide propionique (p.ex. : ibuprofène, naproxène, diclofenac) • Dérivé de l'acide acétique • Inhibiteur sélectif de COX-2 (p.ex. : celecoxib) Excluant : <ul style="list-style-type: none"> • AINS topiques (p.ex. : gels d'ibuprofène) • AAS à faible dose 	Prescription d'AINS (oral ou intraveineux) dans les 7 jours précédents	Prescription d'ibuprofène réclamée	Prescription d'AINS réclamée dans le 30 jours avant l'obtention de RT-PCR+ pour la COVID-19	Prescription active (30 jours avant) d'AAS
Comparateur	Groupe 5 : Inutilisation d'AINS	Sans prescription d'AINS	Non-utilisation d'AINS	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Sans prescription active d'AAS
Paramètres d'intérêts	Principal : <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité à 30 jours Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> • Sévérité de COVID-19 	Principal : <ul style="list-style-type: none"> • Temps avant la mort après l'admission Secondaire	Principal : <ul style="list-style-type: none"> • Composite (mortalité, admission aux SI, 	Principal : <ul style="list-style-type: none"> • Composite à 30 jours (Diagnostic de COVID- 	Principal : <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité à 30 jours Secondaire :	Principal : <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité à 14 et à 30 jours

1 ^{er} auteur (année) référence	Abu Esba (2020) [Abu Esba <i>et al.</i> , 2020]	Bruce (2020) [Bruce <i>et al.</i> , 2020]	Jeong (2020) [Jeong <i>et al.</i> , 2020]	Kragholm (2020) [Kragholm <i>et al.</i> , 2020]	Lund (2020) [Lund <i>et al.</i> , 2020]	Osborne (2020) [Osborne <i>et al.</i> , 2021]
	<ul style="list-style-type: none"> Admission à l'hôpital Besoin en oxygène 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité à 7 jours Durée d'hospitalisation 	usage de la ventilation mécanique et sepsis) Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> Complications cardio-vasculaires Insuffisance rénale aiguë 	19 sévère, admission aux SI, mortalité)	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation Admission aux SI Ventilation mécanique Dialyse rénale ponctuelle 	
Limites et biais	<ul style="list-style-type: none"> Limite inhérente au type de devis Déséquilibre dans le nombre de participant entre les groupes AINS et contrôle Variation dans les caractéristiques de base des participants 	<ul style="list-style-type: none"> Limite inhérente au type de devis Groupe avec AINS très petit (4,4 %) Variation dans les caractéristiques de base des participants Prise en vente libre possiblement non tenue en compte. Analyse des prescriptions, donc peut être différent de l'usage 	<ul style="list-style-type: none"> Limite inhérente au type de devis Déséquilibre entre le groupe AINS et contrôle (354 vs 1470) Variation dans les caractéristiques de base des participants (Age, comorbidité) Prise en vente libre possiblement non tenue en compte. Analyse des prescriptions, donc peut être différent de l'usage 	<ul style="list-style-type: none"> Limite inhérente au type de devis Déséquilibre dans le nombre de participants entre le groupe AINS et contrôle Analyse les prescriptions d'ibuprofène donc peut être différent de l'usage. Aucune info sur la prise d'ibuprofène une fois le diagnostic COVID-19 obtenu Ibuprofène en vente libre (faible dose seulement) 	<ul style="list-style-type: none"> Limite inhérente au type de devis Déséquilibre dans le nombre et les caractéristiques des participants entre le groupe AINS et contrôle Analyse les prescriptions d'ibuprofène donc peut être différent de l'usage. Aucune info sur la prise d'ibuprofène une fois le diagnostic COVID-19 obtenu Ibuprofène (faible dose) en vente libre 	<ul style="list-style-type: none"> Limite inhérente au type de devis Déséquilibre entre les groupes Variation dans les caractéristiques de base des participants (Age, sexe, comorbidité) Analyse les prescriptions d'AAS donc peut être différent de l'usage

*Calculé par l'INESSS ; AAS : Acide acétylsalicylique ; AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenator ; EIQ : Écart interquartile ; ET = Écart type ; MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique ; SI : Soins intensifs ; SIDA : Ayrndrome d'immunodéficience acquise

1 ^{er} auteur (année) référence	Rinott (2020) [Rinott <i>et al.</i> , 2020]	Samimagham (2020) [Samimagham <i>et al.</i> , 2020]	Wong (2021) [Wong <i>et al.</i> , 2021]	Liu (2021) [Liu <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme	Clinical Microbiology and Infection	Archives of Clinical Infectious Diseases	Annals of the Rheumatic Diseases	Medicine (Baltimore)
Pays	Israël	Iran	Royaume-Uni	Chine
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux	15 mars au 15 avril 2020	N.D.	1 ^{er} mars au 14 juin 2020	30 janvier au 20 mars 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)	Étude de cohorte rétrospective 1 établissement	Étude de cohorte rétrospective 1 établissement	Étude de cohorte rétrospective Base de données du Royaume-Uni représentant 40 % de la population anglaise	Étude de cohorte rétrospective 1 établissement

1 ^{er} auteur (année) référence		Rinott (2020) [Rinott <i>et al.</i> , 2020]	Samimaghham (2020) [Samimaghham <i>et al.</i> , 2020]	Wong (2021) [Wong <i>et al.</i> , 2021]	Liu (2021) [Liu <i>et al.</i> , 2021]
N	Total	n = 403	n = 158	Cohorte 1 n = 2 463 707	n = 232
	Groupe intervention	n = 87	n = 63	Cohorte 1 n = 536 423	n = 28
	Groupe comparateur	n = 316	n = 95	Cohorte 1 n = 1 927 284	n = 204
Caractéristiques population incluse	Critère d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 confirmé par RT-PCR 	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 confirmé par RT-PCR 	Cohorte 1 <ul style="list-style-type: none"> Adulte âgé entre 18 et 110 ans Patient avec une prescription d'AINS dans les 3 dernières années 	<ul style="list-style-type: none"> Atteint de COVID-19 Hospitalisé
	Âge	Age médian (EIQ) Total 45,0 (25,0-62,0) ans Groupe Ibuprofène 40,0 (24,5-64,0) Groupe contrôle 46,0 (25,0-61,0) ans	Age moyen ± ET Total : 52 ± 17 ans	Age médian (EIQ) Cohorte 1 Groupe AINS 53 (42-64) ans Groupe contrôle 49 (36-60) ans	Age médian (EIQ) Total 56 (44-67) ans Groupe AAS 69,5 (61-77) ans Groupe contrôle 54 (42-65) ans
	Homme	54,6 %	54 %	Cohorte 1 42,7 %*	50,4 %
	Comorbidités	Total (%): Maladie cardiovasculaire 12,9 % Diabètes : 9,4 %	Total : Cardiopathie ischémique 18 % Hypertension 35 % Diabètes 19 %	Cohorte 1 Hypertension 19,6 %* Condition cardiaque 1,9 %* Diabètes : 9,6 %* MPOC 2,4 %*	Total (%) Hypertension 25,9 % Maladies coronariennes 7,8 % Diabètes 12,1 % MPOC 2,6 %
	Critères d'exclusion de l'essai	<ul style="list-style-type: none"> ∅ 	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance rénale aiguë, d'hypercalcémie Usage de produits de contraste dans les 3 derniers mois 	Cohorte 1 <ul style="list-style-type: none"> Index de déprivation multiple Moins de 1 ans de données de soins primaires Prescription d'AAS dans les 10 dernières années 	<ul style="list-style-type: none"> lésion organique létale aiguë dysfonctionnement organique chronique décompensé Leucémie Grossesse Cancer (stade avancé) ECMO

1 ^{er} auteur (année) référence	Rinott (2020) [Rinott <i>et al.</i> , 2020]	Samimaghham (2020) [Samimaghham <i>et al.</i> , 2020]	Wong (2021) [Wong <i>et al.</i> , 2021]	Liu (2021) [Liu <i>et al.</i> , 2021]
			<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'hémorragie gastro-intestinale ou d'asthme 	<ul style="list-style-type: none"> • SIDA
Intervention	Usage d'ibuprofène à n'importe quel moment entre une semaine précédant le diagnostic et durant la maladie	Prise d'ibuprofène pendant au moins une semaine dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19	<u>Cohorte 1</u> Avec prescription d'AINS dans les 4 mois précédant le début de l'étude	Utilisation d'AAS 100 mg/jour durant au moins 5 jours pour prévenir des événements emboliques
Comparateur	Aucun usage d'ibuprofène	Aucun usage d'ibuprofène	<u>Cohorte 1</u> Sans prescription d'AINS d'enregistrée dans les 4 mois précédant le début de l'étude	Pas d'usage d'AAS
Paramètres d'intérêts	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité • Oxygénation • Ventilation mécanique • Admission au SI • Support respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Sévérité de la COVID-19 	<u>Cohorte 1</u> Mortalité reliée à la COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité • Durée d'infection
Limites et biais	<ul style="list-style-type: none"> • Limite inhérente au type de devis • Déséquilibre dans le nombre de participants entre le groupe AINS et contrôle • Variation dans les caractéristiques de base des participants (fièvre) • Prise d'AINS selon les dires des patients (biais de mémoire) 	<ul style="list-style-type: none"> • Limite inhérente au type de devis • Déséquilibre dans le nombre de participants entre le groupe AINS et contrôle • Manque d'information sur les caractéristiques des groupes • L'intervention est vague : prise d'ibuprofène au moins 1 semaine dans les 3 mois précédents • La division de la sévérité ne correspond pas aux échelons de l'OMS 	<ul style="list-style-type: none"> • Limite inhérente au type de devis • Le critère de sélection n'oblige par d'être atteints de COVID-19, ainsi impossible de savoir parmi ceux qui ne sont pas décédés lesquels ont eu la COVID-19. • Variation dans les caractéristiques de base des participants (p.ex. : plus de comorbidités dans groupe AINS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Limite inhérente au type de devis • Déséquilibre dans le nombre de participants entre le groupe AAS et contrôle • Variation dans les caractéristiques de base des participants

*Calculé par l'INESSS ; AAS : Acide acétylsalicylique ; AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenator ; EIQ : Écart interquartile ; ET = Écart type ; MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique ; SI : Soins intensifs ; SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

Tableau B-2 Résultats des études primaires incluses

1 ^{er} auteur (Année) Pays	Type d'étude (Début de l'étude et fin de l'enrôlement)	Nombre de participants (N)	Population	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Abu Esba (2020) Arabie Saoudite	Cohorte prospective (12 avril au 1 juin 2020)	Total n = 503 Groupe 1 : n = 40 Groupe 2 : n = 17 Groupe 3 : n = 96 Groupe 4 : n = 146 Groupe 5 (contrôle) : n = 357 Note : un participant utilisant un AINS peut se retrouver dans plusieurs des groupes (1 à 4)	<ul style="list-style-type: none"> Adulte (≥ 18 ans) COVID-19 confirmé par RT-PCR 	<p>Groupe 1: usage aigu d'ibuprofène durant l'infection</p> <p>Groupe 2: usage aigu d'autres AINS durant l'infection</p> <p>Groupe 3: Utilisateur chronique d'AINS</p> <p>Groupe 4: tous types d'usage (aigu ou chronique) d'AINS</p>	Groupe 5 : Inutilisation d'AINS	Mortalité à 30 jours – n/tot (%)							This study found no association between ibuprofen or any other NSAID and worse COVID-19 outcomes. Both acute and chronic exposure to NSAIDs did not show any significant association with COVID-19-related mortality, and no significant difference in time to clinical improvement or length of stay compared to non-NSAID users was found.
						Groupe 1	1/40 (2,5 %)	11/357 (3,1 %)	0,6758	RR1a = 0,632 (0,073 à 5,441) RRa = 2,6951 (0,330 à 22,00)	Φ		
						Groupe 2	1/17 (5,9 %)	11/357 (3,1 %)	0,1833	RR1a = 5,815 (0,435 à 77,75)	Φ		
						Groupe 3	6/96 (6,3 %)	11/357 (3,1 %)	0,0900	RR1a = 0,392 (0,133 à 1,157)	Φ		
						Groupe 4	7/146 (4,8 %)	11/357 (3,1 %)	0,1721	RR1a = 0,492 (0,178 à 1,362) RRa = 0,5927 (0,226 à 1,554)	Φ		
									0,2874		Φ		
						Besoin en oxygène							
						Groupe 1	N.D.	N.D.	0,5454	RRa = 1,448 (0,436 à 4,809)	Φ		
						Groupe 4	N.D.	N.D.	0,7975	RRa = 0,919 (0,482 à 1,753)	Φ		
						Hospitalisation - %							
						Groupe 1	22,5 %	17,4 %	0,6359	RRa = 1,182 (0,592 à 2,361)	Φ		
						Groupe 4	41,8 %	17,4 %	0,0234	RRa = 1,542 (1,061 à 2,242)	↑		
Bruce (2020) Royaume- Uni	Étude de cohorte prospective (6 mars au 28 avril 2020)	Total : n = 1 222 Groupe AINS n = 54 Groupe contrôle	<ul style="list-style-type: none"> Adulte (≥ 18 ans) Hospitalisé COVID-19 confirmé cliniquement ou par RT-PCR 	Prescription d'AINS	Sans prescription d'AINS	Mortalité – n/tot (%)	14/54 (25,9 %)	344/1 168 (29,5 %)	0,67	RR1a = 0,89 (0,52 à 1,53)	Φ	Our findings show no significant negative effect of routine NSAID use on mortality in patients with COVID-19.	
						Mortalité (au 7^e jour)	N.D.	N.D.	0,602	RCa = 0,79 (0,32 à 1,92)	Φ		
									0,58	RR1a = 0,89			

1 ^{er} auteur (Année) Pays	Type d'étude (Début de l'étude et fin de l'enrôlement)	Nombre de participants (N)	Population	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs														
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)															
		n = 1 168									(0,59 à 1,35)															
Jeong (2020) Corée du sud	Étude de cohorte rétrospective (1 ^{er} janvier au 8 avril 2020)	Total n = 1 824	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte (≥ 19 ans) • Hospitalisé • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	Prescription d'AINS (oral ou intraveineux) dans les 7 jours précédents	Sans prescription d'AINS	Composite principal : (mortalité, admission aux soins intensifs, usage de la ventilation mécanique et sepsis) – n/tot (%)	22/354 (6,2%)	52/1 470 (3,5 %)	N.D.	RCa = 1,70 (0,96 à 3,00)	Φ	In summary, NSAID use was associated with worse COVID-19–related outcomes compared with nonuse among patients hospitalized with COVID-19.														
		Groupe AINS n = 354					<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 ans • COVID-19 positif 	Prescription d'ibuprofène réclamée au maximum dans les 4 mois précédant l'entrée dans l'étude	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Composite principal : (30 jours) (Diagnostic de COVID-19 sévère, admission aux SI, mortalité) – n/tot (%)	42/264 (15,9 %)		646/3 738 (17,3 %)	0,74	RRa = 0,96 (0,72 à 1,23)	Φ										
		Groupe contrôle n = 1 470															<ul style="list-style-type: none"> • Résidents Danois • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	Prescription d'AINS réclamée dans le 30 jours avant l'obtention de RT-PCR+ pour la COVID-19	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Mortalité à 30 jours – n/tot (%)	Non appariée	14/248 (5,6 %)	521/8 988 (5,8 %)	0,92	RR = 0,97 (0,58 à 1,63)	Φ
Kragholm (2020) Danemark	Étude de cohorte rétrospective (Février à Mai 2020)	Total n = 4 002 Groupe AINS n = 264 Groupe contrôle n = 3 738	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 ans • COVID-19 positif 	Prescription d'ibuprofène réclamée au maximum dans les 4 mois précédant l'entrée dans l'étude	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Composite principal : (30 jours) (Diagnostic de COVID-19 sévère, admission aux SI, mortalité) – n/tot (%)	42/264 (15,9 %)	646/3 738 (17,3 %)	0,74	RRa = 0,96 (0,72 à 1,23)	Φ	In this nationwide study, we did not find recent ibuprofen drug prescription claims prior to COVID-19 diagnosis to be significantly associated with severe, including fatal trajectory of COVID-19 infection.														
Lund (2020) Danemark	Étude de cohorte prospective (27 février au 29 avril 2020)	Total - Non appariée n = 9 236 - Appariée n = 1 120	<ul style="list-style-type: none"> • Résidents Danois • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	Prescription d'AINS réclamée dans le 30 jours avant l'obtention de RT-PCR+ pour la COVID-19	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Mortalité à 30 jours – n/tot (%)	Non appariée	14/248 (5,6 %)	521/8 988 (5,8 %)	0,92	RR = 0,97 (0,58 à 1,63)	Φ	Use of NSAIDs was not associated with 30-day mortality, hospitalization, ICU admission, mechanical ventilation, or renal replacement therapy in Danish													
		Groupe AINS - Non appariée n = 248 - Appariée												<ul style="list-style-type: none"> • Résidents Danois • COVID-19 confirmé par RT-PCR 	Prescription d'AINS réclamée dans le 30 jours avant l'obtention de RT-PCR+ pour la COVID-19	Aucune prescription d'ibuprofène de réclamée	Mortalité à 30 jours – n/tot (%)	Appariée	14/224 (6,3 %)	55/896 (6,1 %)	0,95	RRa = 1,02 (0,57 à 1,82)	Φ			

1 ^{er} auteur (Année) Pays	Type d'étude (Début de l'étude et fin de l'enrôlement)	Nombre de participants (N)	Population	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
		n = 224 Groupe contrôle - Non appariée n = 8 988 - Appariée n = 896					Non appariée 56/228 (24,6 %)	1 456/8 418 (17,3 %)	<0,01	RR = 1,42 (1,13 à 1,79)	↑	individuals who tested positive for SARS-CoV-2.
						Appariée 50/204 (24,5 %)	175/826 (21,2 %)	0,31	RRa = 1,16 (0,87 à 1,53)	Φ		
						Admission au SI - n/tot (%)						
						Non appariée 11/247 (4,5 %)	279/8 956 (3,1 %)	0,23	RR = 1,43 (0,79 à 2,58)	Φ		
						Appariée 11/223 (4,9 %)	42/889 (4,7 %)	0,90	RRa = 1,04 (0,54 à 2,02)	Φ		
						Besoin de ventilation mécanique - n/tot (%)						
						Non appariée 10/248 (4,0 %)	225/8 970 (2,5 %)	0,13	RR = 1,61 (0,86 à 2,99)	Φ		
						Appariée 10/224 (4,5 %)	35/891 (3,9 %)	0,72	RRa = 1,14 (0,56 à 2,30)	Φ		
Osborne (2020) États-Unis	Étude de cohorte rétrospective (2 mars au 13 septembre 2020)	Total n = 26 346 Groupe AAS n = 6 324 Groupe contrôle n = 20 022	• Vétérans • COVID-19 confirmé par RT-PCR	Prescription active (30 jours avant) d'AAS	Sans prescription active d'AAS	Mortalité à 30 jours - n/tot (%)	274/6 324 (4,3 %)	1 257/20 022 (6,3%)	< 0,001 <0,001	RC = 0,68 (0,59 à 0,77) RCa = 0,38 (0,33 à 0,45)	↓ ↓	Aspirin prescription was discovered to be strongly associated with decreased mortality rates for COVID-19 positive patients enrolled at Veterans Health Administration (VA).
Rinott (2020) Israël	Étude de cohorte rétrospective (15 mars au 15 avril 2020)	Total n = 403 Groupe Ibuprofène	• COVID-19 confirmé par RT-PCR	Usage d'ibuprofène à n'importe quel moment entre une	Aucun usage d'ibuprofène	Mortalité - n/tot (%)	3/87 (3,4%)	9/316 (2,8%)	>0,95	Diff = 0.6 (-4,3 à 5,5)	Φ	In this cohort of COVID-19 patients, ibuprofen use was not associated with
						Admission aux SI - n/tot (%)	5/87 (5,7 %)	13/316 (4,1 %)	0,72	Diff = 1,6 (-4,5 à 7,7)	Φ	

1 ^{er} auteur (Année) Pays	Type d'étude (Début de l'étude et fin de l'enrôlement)	Nombre de participants (N)	Population	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
		n = 87 Groupe contrôle n = 316		semaine précédant le diagnostic et durant la maladie		Oxygénation – n/tot (%) Ventilation mécanique – n/tot (%)	5/87 (5,7 %) 4/87 (4,6 %)	27/316 (8,5 %) 13/316 (4,1 %)	0,53 >0,95	Diff = -2,8 (-9,3 à 3,7) Diff = 0,5 (-4,9 à 5,9)	Φ Φ	worse clinical outcomes, compared with paracetamol or no antipyretic.
Samimagh am (2020) Iran	Étude de cohorte retrospective (N.D.)	Total n = 158 Groupe AINS n = 63 Groupe Contrôle n = 95	• COVID-19 confirmé par RT- PCR	Prise d'ibuprofène pendant au moins une semaine dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19	Aucun usage d'ibuprofène	Mortalité Sévérité vs AINS – n/tot (%) Légère Modéré Sévère	N.D. 3/18 (17 %) 46/122 (37 %) 14/18 (77 %)	N.D. 15/18 (83 %) 76/122 (63 %) 4/18 (23 %)	p= 0,001 P global P< 0,001 N.D. N.D.	RCa = 2 (N.D.) N.D.	↑ ↓ ↓ ↑	It showed a significant relationship between the history of ibuprofen consumption before COVID-19 infection on the severity of COVID-19 as well as mortality rate of the patients, so this result could suggest health policies during COVID-19 epidemic.
Wong (2021) Royaume- Uni	Étude de cohorte rétrospective (1 ^{er} mars au 14 juin 2020)	Total n = 2 463 707 Groupe AINS n = 536 423 Groupe Contrôle n = 1 927 284	• Adulte âgé entre 18 et 110 ans • Patient avec une prescription d'AINS dans les 3 dernières années	Avec prescription d'AINS dans les 4 mois précédant le début de l'étude	Sans prescription d'AINS d'enregistrée dans les 4 mois précédant le début de l'étude	Mortalité Nombre : Personne- semaine : Taux/1000 : <i>Sous-analyse : Ibuprofène</i> Mortalité Nombre : Personne- semaine : Taux/1000 :	220 8 035 882 0,03	612 28 098 800 0,02	N.D. N.D.	RR1a = 0,96 (0,80 à 1,14)	Φ Φ	We found no evidence of a harmful effect of routinely prescribed NSAIDs on COVID-19 related death. People currently prescribed NSAIDs for their long-term conditions should continue their treatment as part of their routine care.
Liu (2021) Chine	Étude de cohorte rétrospective (30 janvier au	Total n = 232 Groupe AAS	• Atteint de COVID-19 • Hospitalisé	Utilisation d'AAS 100 mg/jour durant au	Pas d'usage d'AAS	Mortalité à 30 jours – n/tot (%)	1/28	9/204	0,837	N.D.	Φ	Medication with low-dose of aspirin to prevent the embolic

1 ^{er} auteur (Année) Pays	Type d'étude (Début de l'étude et fin de l'enrôlement)	Nombre de participants (N)	Population	Intervention (n)	Comparateur (n)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
	20 mars 2020)	n = 28 Groupe Contrôle n = 204		moins 5 jours pour prévenir des événements emboliques		<u>Cohorte non appariée</u> <u>Cohorte appariée</u>	(3,6 %) N.D.	(4,4%) N.D.	0,021	RRI = 0,19 (0,05 à 0,78)	↓	events is not associated with increased mortality of COVID-19 patients.	
						<u>Mortalité à 60 jours</u> – n/tot (%)							
						<u>Cohorte non appariée</u>	2/28 (7,1 %)	11/204 (5,4%)	0,706	N.D.	Φ		
						<u>Cohorte appariée</u>	N.D.	N.D.	0,030	RRI = 0,25 (0,07 à 0,87)	↓		

AAS : Acide acétylsalicylique ; RRIa = Rapport de risques instantanés ajusté ; RRI = Risque relatif ajusté ; RCa = Rapport de cote ajusté ; IPTW = Inverse Probability of Treatment Weighted Model ; N.D. = Non disponible; SI = Soins intensifs; Diff = Différence de ratio

Tableau B-3 Appréciation de la preuve scientifique-Hospitalisés avec ou sans besoin en oxygénothérapie

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
AINS — USAGE CHRONIQUE					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur sept études de cohortes, avec un total de 2 501 404 participants, suggérerait que l'usage chronique d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le taux de mortalité .					
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19 ou faisant un usage chronique d'AINS	Quantité d'études : 7	Faible	Modérée (6 études sans différence statistiquement significative et 1 étude en défaveur de l'usage des AINS [n = 158])	Élevé (aucun impact sur la mortalité et pourrait permettre la poursuite de la prise chronique)	Modéré (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 variant entre les différentes études, population majoritairement du Royaume-Uni [2 études = 2 464 929 participants], les autres études provenant d'Iran, de Chine, des États-Unis, du Danemark et de l'Arabie Saoudite).
	Devis : Études de cohorte N total = 2 501 404				
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population souvent hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités...], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre], biais de temporalité de l'exposition [p. ex. : stade de l'épidémie])				
	Précision et puissance : Faible (faible taille d'échantillon dans plusieurs des études, aucune analyse de puissance, absence d'analyses d'appariement dans plusieurs études, variations dans la mesure des paramètres principaux)				
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 9 236 participants, suggérerait que l'usage chronique d'ibuprofène chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le taux d'hospitalisation , le taux d'admission aux SI ou sur le recours à la ventilation .					
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 1	Faible	S.O.	Faible	Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 différent, population provenant uniquement du Danemark)
	Devis : Étude de cohorte N total = 9 236				
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités...], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion aux traitements vs prescription ; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])				

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, analyses d'appariement réduisant le N)				
AINS — USAGE AIGU					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 503 participants, suggérerait que l'usage aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le taux de mortalité .					
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 1	Faible	S.O.	Élevé (aucun impact sur la mortalité et pourrait permettre la poursuite de la prise aiguë)	Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 différent, population provenant uniquement de l'Arabie Saoudite)
	Devis : Étude de cohorte N total = 503				
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités, co-médication], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion aux traitements; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])				
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, pas d'appariement, taille de certains groupes faible)				
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 503 participants, suggérerait que l'usage aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le taux d'hospitalisation et sur le besoin en oxygénation .					
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 1	Faible	S.O.	Faible	Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 différent, population provenant uniquement de l'Arabie Saoudite)
	Devis : Étude de cohorte N total = 503				
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités, co-médication], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion au traitement; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])				
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, pas d'appariement, taille de certains groupes faible)				

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
AINS — USAGE CHRONIQUE OU AIGU						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohortes, avec un total de 906 participants, suggérerait que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le <u>taux de mortalité</u> .						
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 2	Faible	Élevée	Élevé (aucun impact sur la mortalité et pourrait permettre la poursuite de la prise aiguë ou chronique)	Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 différent, population provenant de l'Arabie Saoudite ou d'Israël)	Insuffisant à Faible
	Devis : Étude de cohorte N total = 906					
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités, co-médication, fièvre], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion au traitement ; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])					
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, pas d'appariement, taille de certains groupes faible)					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 503 participants, suggérerait que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 pourrait augmenter les risques <u>d'hospitalisation</u> .						
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 1	Faible	S.O.	Faible	Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 différent, population provenant uniquement d'Arabie Saoudite)	Insuffisant à Faible
	Devis : Étude de cohorte N total = 503					
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités, co-médication], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion au traitement; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])					
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, pas d'appariement, taille de certains groupes faible)					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude de cohortes, avec un total de 403 participants, suggérerait que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur les <u>taux d'admission aux SI</u> .						
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 1	Faible	S.O.	Faible	Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19)	Insuffisant à Faible
	Devis : Étude de cohorte N total = 403					

Population	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités, co-médication], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion au traitement; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])				différent, population provenant uniquement d'Israël)	
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, pas d'appariement, taille de certains groupes faible)					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux études de cohortes, avec un total de 906 participants, suggérerait que l'usage chronique ou aigu d'AINS chez les personnes adultes atteintes de COVID-19 n'a aucun effet sur le recours à la ventilation .						
Personnes (≥ 18 ans) atteintes de COVID-19	Quantité d'études : 2	Faible	Élevée	Faible	Faible Faible (contexte clinique et traitement standard de la COVID-19 différent, population provenant de l'Arabie Saoudite ou d'Israël)	Insuffisant à Faible
	Devis : Étude de cohorte N total = 906					
	Biais/limites : Élevé (Biais de sélection, population hétérogène [p. ex. : âge, comorbidités, co-médication, fièvre], déséquilibre dans les groupes comparés, présence de biais de confusion [p. ex. : adhésion au traitement ; autres traitements, autres antipyrétiques, médicament en vente libre])					
	Précision et puissance : Faible (aucune analyse de puissance, pas d'appariement, taille de certains groupes faible)					

S.O. : sans objet

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts


Jurisdiction	Recommandation
Australie (National COVID-19 Clinical evidence taskforce) – 24 mars 2021 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2021]	Aucune information
Belgique (Consensus de cliniciens 2020) – 9 mars 2021 [Van Ierssel et al., 2021]	<p>Belgian recommendations for supportive care and adjunctive antiviral/immunomodulatory treatment for suspected/confirmed COVID-19 cases.</p> <p>There is currently no evidence from clinical or epidemiological studies that establishes a link between their use and severe COVID 19. An RCT found no impact of ACEi/ARB switch in COVID-19. The same type of concerns were raised for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), with also no evidence so far to advise for or against these drugs in COVID-19 patients. A nationwide cohort study in Denmark found no difference in COVID-19 outcome in patients with recent use of NSAID. However, to be safe, and while waiting pending results, paracetamol may be preferred as first-line symptomatic treatment of pain and fever (at usual dosage), while NSAIDs should be used with caution (as in common practice) and according to common practice (contra-indicated in case of renal failure for example).</p>
Canada (BC Center for Disease Control) – 19 mars 2021 [BCCDC, 2021]	<p>Mildly, severely, critically ill COVID-19 Patients</p> <p>NSAIDs should not be discontinued solely on the basis of COVID-19</p>
Canada (BC Center for Disease Control) – 18 décembre 2020 [BCCDC, 2020]	<p>Guidance for Primary Care Management of Adult Outpatients with Suspected or Confirmed COVID-19</p> <p>At this time, there is no specific treatment for patients with COVID-19 infection in the outpatient setting. Supportive treatment should be based on the provider's assessment of the patient's clinical condition. For patients being cared for or recovering at home, standard treatment for cold-like symptoms and influenza-like illness is recommended.</p> <p>For symptomatic management, there is limited data to suggest acetaminophen should be used preferentially over nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as ibuprofen. NSAIDs can be considered if needed and patients who are already taking them can continue to do so.</p>
Canada (Santé Canada) – 15 juin 2020 [Santé Canada, 2020b]	<p>There is no scientific evidence that establishes a link between ibuprofen and the worsening of COVID-19 symptoms.</p> <p>Ibuprofen is an NSAID used for pain and fever relief, and to reduce inflammation. The majority of ibuprofen products in Canada are available over-the-counter (e.g., Advil and Motrin). NSAIDs, as with acetaminophen, may mask the usual signs and symptoms of an infection. Patients should consult with their healthcare professional if symptoms persist.</p>

	It is important to note that Canadians who currently use any NSAIDs (such as ibuprofen and naproxen) to treat their chronic diseases should not stop their treatment and should speak to their healthcare professional if they have any questions about changing medications.
Canada (ACMTS) – 15 octobre 2020 [ACMTS, 2020]	Aucune information
États-Unis (CDC) – 4 mars 2021 [CDC, 2021]	CDC is currently not aware of scientific evidence establishing a link between NSAIDs (e.g., ibuprofen, naproxen) and worsening of COVID-19. FDA, the European Medicines Agency, the World Health Organization, and CDC are continuing to monitor the situation and will review new information on the effects of NSAIDs and COVID-19 disease as it becomes available. For those who wish to use treatment options other than NSAIDs, there are other over-the-counter and prescription medications approved for pain relief and fever reduction. Patients who rely on NSAIDs to treat chronic conditions and have additional questions should speak to their healthcare provider for individualized management. Patients should use NSAIDs, and all medications, according to the product labels and advice of their healthcare professional.
États-Unis (NIH) – 5 mars 2021 [COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021]	<p>Considerations for Certain Concomitant Medications in Patients with COVID-19</p> <p>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persons with COVID-19 who are taking NSAIDs for a comorbid condition should continue therapy as previously directed by their physician (AIII). • The Panel recommends that there be no difference in the use of antipyretic strategies (e.g., with acetaminophen or NSAIDs) between patients with or without COVID-19 (AIII). <p>It has been proposed that NSAIDs such as ibuprofen can increase the expression of ACE2 and inhibit antibody production. Shortly after these reports, the Food and Drug Administration stated that there is no evidence linking the use of NSAIDs with worsening of COVID-19 and advised patients to use NSAIDs as directed.</p>
États-Unis (IDSA) – 18 mars 2021 [IDSA, 2021]	Aucune recommandation
États-Unis (FDA) – 19 mars 2020 [FDA, 2020]	At this time, FDA is not aware of scientific evidence connecting the use of NSAIDs, like ibuprofen, with worsening COVID-19 symptoms. The agency is investigating this issue further and will communicate publicly when more information is available. However, all prescription NSAID labels warn that “the pharmacological activity of NSAIDs in reducing inflammation, and possibly fever, may diminish the utility of diagnostic signs in detecting infections.”
France (HAS) – 23 février 2021 [HAS, 2021]	Il n'y a pas de contre-indication à la prescription d'un AINS, sauf si le patient présente des symptômes évocateurs de Covid-19. Celle-ci doit bien évidemment prendre en compte la balance bénéfiques/risques d'un tel traitement ainsi que celles des alternatives possibles. Si le patient prend déjà des AINS et ne peut s'en passer (par exemple, en cas de spondylarthrite), il n'y a pas non plus de contre-indication à les poursuivre. Toutefois, si des symptômes évocateurs de Covid-19 sont présents, il est préférable d'interrompre le traitement. Le traitement sera repris, si nécessaire, après 2 semaines d'absence de tout symptôme.
France (ANSM) – Mai 2020 [ANSM, 2020]	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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,

	<ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>cette recommandation, d'éviter la prise d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19, reste tout à fait d'actualité.</p>
<p>France (HCSP) – 28 janvier 2021 [Haut Conseil de la santé publique, 2021]</p>	<p>Le HCSP recommande : Traitement « standard of care »</p> <p>Antalgiques et AINS</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'usage du paracétamol pour le traitement symptomatique d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles ; - De ne pas utiliser le paracétamol IV chez les patients de réanimation en dehors d'une fièvre > 40°C ou d'indication spécifique (patients cérébrolésés par exemple). - De ne pas introduire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour ces mêmes indications; - De poursuivre, en cas de Covid-19, les AINS prescrits pour une autre indication dans l'attente d'une réévaluation par le médecin prescripteur;
<p>Royaume-Uni (NHS) – 14 avril 2020 [NHS, 2020]</p>	<p>Recommendations and implications for clinical practice</p> <p>There have been some reports of possible adverse effects of the use of NSAIDs in acute respiratory tract infections more generally, which has led to suggestions to use paracetamol preferentially for fever/pain in such situations. There is currently no evidence that the acute use of NSAIDs causes an increased risk of developing COVID-19 or of developing a more severe COVID-19 disease.</p> <p>When patients, carers or healthcare professionals are starting treatment for fever and/or pain in patients (adults or children) with confirmed or suspected COVID-19, all treatment options should be considered and selected based on the greatest benefit compared to potential harms using each medicine's product information. If used, the lowest effective dose of NSAID should be used for the shortest period required to control symptoms.</p> <p>The long-term use of NSAIDs is outside of the scope of this policy, with the intention to undertake a separate review.</p>
<p>Royaume-Uni (NICE) – Acute use 14 avril 2020 [NICE, 2020a]</p> <p>Long term use</p>	<p>Acute use of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19</p> <p>At this time, policy decisions on whether NSAIDs should be used for treating symptoms of COVID-19 will need to take into account data extrapolated from studies involving the use of NSAIDs for other acute respiratory tract infections, together with pharmacoepidemiological studies.</p>

<p>21 mai 2020 [NICE, 2020b]</p>	<p>The available evidence suggests that, although the anti-inflammatory effects of NSAIDs reduce acute symptoms (such as fever), they may either have no effect on, or worsen, long-term outcomes, possibly by masking symptoms of worsening acute respiratory tract infection. Further evidence is needed to confirm this, and to determine whether these results also apply to infections such as COVID-19.</p> <p>Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19 No evidence was found to determine whether using NSAIDs long-term is related to increased risk of developing COVID-19 or increased risk of more severe COVID-19, and there is no evidence to suggest that people taking NSAIDs for a long-term condition should be advised to stop treatment. Stopping or switching NSAID treatment could have a negative impact on some people.</p> <p>At this time, policy decisions on whether NSAIDs should be used long-term in people with confirmed or suspected COVID-19 will need to take into account the risk of adverse effects of NSAIDs, the risk of complications of COVID-19, and the presence of comorbidities that increase the risk of more severe COVID-19.</p>
<p>International (OMS) – 25 janvier 2021 [WHO, 2021]</p>	<p>Management of mild COVID-19: symptomatic treatment We recommend patients with mild COVID-19 be given symptomatic treatment such as antipyretics for fever and pain, adequate nutrition and appropriate rehydration.</p> <p>Remark: At present, there is no evidence to indicate that there are severe adverse events in patients with COVID-19 as a result of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs</p>
<p>International (EMA) – 18 mars 2020 [EMA, 2020]</p>	<p>There is currently no scientific evidence establishing a link between ibuprofen and worsening of COVID-19. EMA is monitoring the situation closely and will review any new information that becomes available on this issue in the context of the pandemic.</p>

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

