



**HAL**  
open science

# Quelles conséquences la pandémie COVID-19 a-t-elle eu sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur : cas des AINS

Mohamed Amine

## ► To cite this version:

Mohamed Amine. Quelles conséquences la pandémie COVID-19 a-t-elle eu sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur : cas des AINS. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04058168

**HAL Id: dumas-04058168**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04058168>**

Submitted on 4 Apr 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2022

**QUELLES CONSÉQUENCES LA PANDÉMIE COVID-19 A-T-ELLE EU  
SUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS AINSI  
QUE SUR LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DE LA  
DOULEUR : CAS DES AINS**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Mohamed Amine YOUNES

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 28/03/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Emmanuel DROUET

Membres :

Mme le Dr Martine DELÉTRAZ-DELPORTE (directrice de thèse)

M. Jérôme COMBE

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CIOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **Remerciements**

Je remercie les personnes m'ayant accompagné lors de la rédaction de cette thèse.

Tout d'abord, mes maitres de stage chez Sanofi, madame Audey MASSY et madame Natalia FILATOVA.

Ainsi que ma directrice et tutrice de thèse Madame Martine DELETRAZ.

Je remercie M.Roméo FIDANZA pour ses conseils et réponses apportés sur le sujet de la thèse.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	10
AVANT PROPOS.....	11
INTRODUCTION.....	13
1. UTILISATION DES AINS DANS LE CADRE DE LA DOULEUR.....	14
1.1. Classe thérapeutique et mécanisme d'action.....	14
1.2. Indications.....	16
1.3. Contre-Indications.....	17
1.4. Automédication.....	20
2 IMPACT DE LA PANDÉMIE COVID-19 SUR LE MARCHÉ DES AINS	
2.1 Marché des AINS avant la pandémie covid 19.....	29
2.2 Les AINS et la covid-19.....	32
2.2.1 Expertise ANSM et recommandations.....	32
2.2.2 Impact sur le marché de l'Ibuprofène en avril 2020.....	44
2.2.3 Impact sur le marché du paracétamol en France.....	50
2.2.4 Baisse de l'automédication en Ibuprofène.....	52
2.3 Mesures prises par les acteurs de la sante dans la prise en charge des patients	
2.3.1 Impact sur la prise en charge des patients par les professionnels de santé.....	54

2.3.2	Les mesures prises par le gouvernement français.....	56
2.3.3.	Les mesures prises par l'industrie pharmaceutique.....	58
2.3.4.	Les recommandations des autres autorités de santé dans le monde.....	61
2.4	AINS : Souvent cibles en période de pandémie.....	64
2.4.1.	Révision de l'expertise ANSM.....	64
2.4.2.	AINS : Souvent cibles en période de pandémie.....	66
3.	DISCUSSION.....	71
4.	CONCLUSION.....	73
5.	ANNEXES.....	75
6.	BIBLIOGRAPHIE.....	81
SERMENT DE GALIEN		

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Taux de décès dus au coronavirus par pays dans le monde au 13 janvier 2022
- Figure 2 : Mode d'action des AINS
- Figure 3 : Liste non exhaustive de marques contenant des AINS en France
- Figure 4 : Les pathologies pour lesquelles les Français s'automédiquent.
- Figure 5 : Top 15 segments, classement selon les ventes en valeur de l'année 2021
- Figure 6 : TOP 10 marques, classement selon l'évolution des ventes en valeur de l'année 2021 vs 2020
- Figure 7 : Risques des Antalgiques en Automédication
- Figure 8: Publicité de 25s pour le médicament Dafalgan Caps 1000 mg gélule UPSA "fièvre et douleur d'intensité légère à modéré" juillet 2020
- Figure 9 : Pub NurofenFlash (Ibuprofène) 400 mg
- Figure 10 : Capture d'écran d'un site qui propose une vente d'Ibuprofène en ligne.
- Figure 11 : Top 15 des molécules les plus vendues en ville (en quantité)
- Figure 12 : Évolution en termes de journée de traitement en AINS non sélectifs durant la période 2000-2010 (ibuprofène, diclofénac, acide méfénamique, y compris le naproxène) et les coxibes
- Figure 13: Review parue dans Nature en 2014 (Serhan 2014) et reprise également par Voiriot et al en 2018 démontrant l'effet biphasique des AINS
- Figure 14 : Répartition des cas en fonction de la date de survenue et de la date de notification (n=39)
- Figure 15 : Forme clinique de l'infection COVID-19
- Figure 16: Délivrance d'ibuprofène en nombre de patients par jour durant la période du 1er janvier au 19 avril 2020.
- Figure 17 : Effectif par semaine des patients ayant eu une délivrance sur ordonnance d'ibuprofène durant les 37 premières semaines de 2018, 2019 et 2020 (tous régimes)
- Figure 18: Classes de médicaments ayant connu les plus fortes variations de délivrances par rapport à attendu au cours de la période de confinement
- Figure 19 : Classes de médicaments ayant connu les plus fortes variations de délivrances par rapport à l'attendu en période post-confinement
- Figure 20 : Évolution des prescriptions et des patients sous Ibuprofène 2013-2020 aux USA
- Figure 21 : Nombre de boîtes de paracétamol délivrées sur ordonnance par patients et par jour

Figure 22 : Effectif par semaine des patients ayant eu une délivrance sur ordonnance de paracétamol durant les 20 premières semaines de 2018, 2019 et 2020 (données régime général stricto sensu)

Figure 23 : Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnance d'AINS durant les 37 premières semaines de 2018, 2019 et 2020 – comparaison observé sur attendu. La période de confinement entre les semaines 12 et 19 est représentée en bleu.

Figure 24 : Tweet du ministre de la Santé Olivier Véran 14 Mars 2020

Figure 25 : Les engagements de Sanofi en faveur du bon usage du paracétamol

Figure 26 : Contenu de la page du site internet d'Advil indiquant les dernières informations sur les AINS et le covid.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CD : cluster de différenciation

CHU : Centre hospitalo-universitaire

COX : Cyclo-oxygénase

DCI : dénomination commune internationale

EMA : European Medicines Agency

FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase

FDA : The Food and Drug Administration

HAS : Haute autorité de Santé

IL` : Interleukine

IVRS : Infection des voies respiratoires supérieures

LT : Lymphocyte T

MAT : Moving annual total

NHS : National Health Service

NICE : National Institute for. Health and Care Excellence.

NK : Natural killer

OMS : Organisation mondiale de la santé

OTC : Over the counter

SARS-COV2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFETD : Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur

TNF : facteurs de nécrose tumorale

USI : Unité de soins intensifs

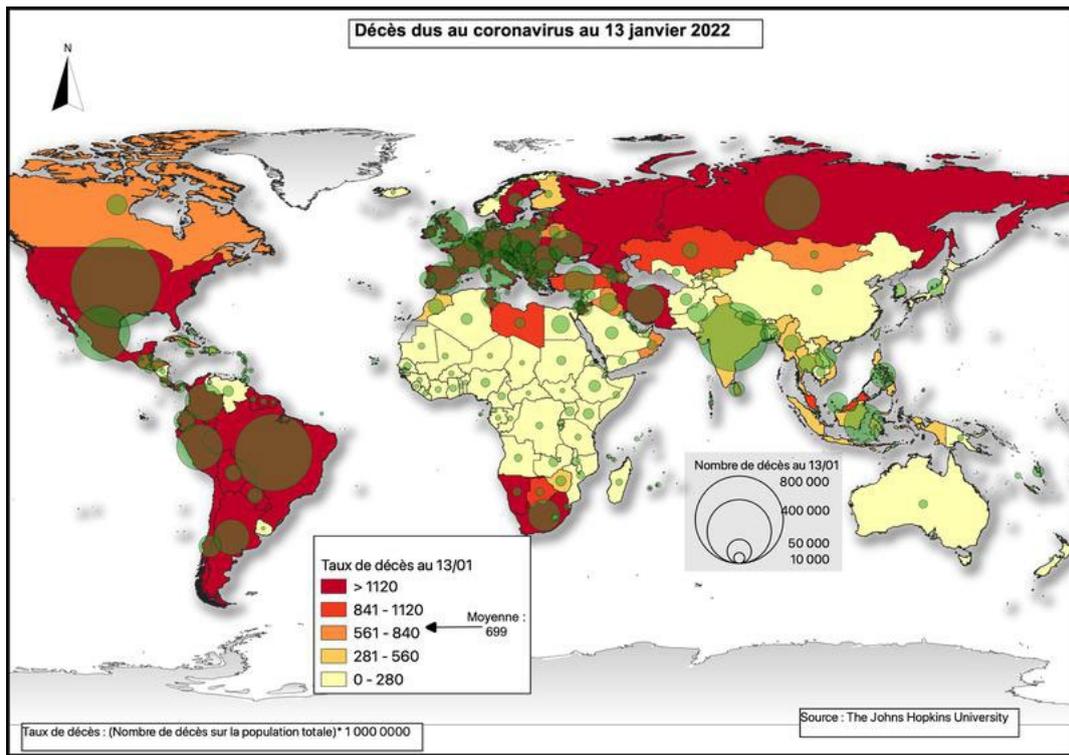
## AVANT PROPOS :

La maladie infectieuse appelée COVID-19, due à un coronavirus (également SARS-CoV-2) s'est rapidement propagée sur le globe. A l'échelle mondiale, 603 711 760 cas confirmés le 07/09/2022 dont 249 105 808 en Europe. Il a été répertorié 6 484 136 décès depuis le 31/12/19 dont 2 080 678 en Europe (1). Ses modes de transmissions expliquent sa grande dispersion mondiale (voie aérienne, contact ...). C'est notamment une des raisons de sa grande dispersion mondiale (par voie aérienne, contact...) Face à ce grand nombre de cas, les systèmes de santé dans le monde se sont vus dépassés dans la prise en charge des patients, et de leurs complications.

Depuis l'émergence et la médiatisation du virus, l'industrie pharmaceutique occupe une part importante des sujets de discussion au niveau de la société. Entre théories du complot chez les plus sceptiques, et attentes d'un traitement anti-covid ou d'un vaccin, les débats médiatiques ont attiré l'attention sur ce secteur qui a pour obligation de réagir à cette situation de crise afin de préserver son image et afin d'apporter des réponses à la société.

Cette souche de virus jusque-là encore mal connue de la communauté scientifique a nécessité des recherches permanentes et un investissement mondial de la communauté médicale, chercheurs et ainsi que les autorités gouvernementales. L'industrie pharmaceutique, étant au cœur des débats a dû s'adapter aux nouvelles demandes de sécurité sanitaire et en investissant dans les recherches de traitements contre ce virus.

Aujourd'hui, plusieurs campagnes de vaccination ont été réalisées, et une large partie de la population a reçu un schéma vaccinal complet. En France, 54,5 millions de premières doses injectées (au total) ont été administrées, soit 80,9% de la population. (1-1). Les admissions en réanimation ainsi que les décès ont diminué à la suite de ces campagnes, mais les traitements symptomatiques n'ont pas drastiquement changé, particulièrement ceux qui concernent les traitements de la douleur.



**Figure 1 :** Taux de décès dû au coronavirus par pays dans le monde au 13 janvier 2022 (2)

## **INTRODUCTION :**

Les Anti-inflammatoires sont une classe thérapeutique très consommée par les patients pour diverses indications.

L'Ibuprofène est l'AINS le plus connu et commercialisé par de nombreuses d'industries pharmaceutiques sous différents noms de spécialités. Sans surprise, lors de la pandémie covid-19, la consommation de cette classe thérapeutique a été sollicitée, étant donné que la douleur et la fièvre font partie des symptômes du SARS-Cov2. Mais peu de temps après l'apparition de la pandémie, des cas d'aggravation de Covid ont été notifiés chez des personnes ayant consommé des AINS, et ont impacté les recommandations du traitement de la douleur en France chez ces patients.

Nous allons donc analyser les conséquences que la pandémie Covid-19 a eues sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur par les AINS.

Ainsi, après une introduction des AINS, de leur spectre d'action et de leur utilisation en France, nous étudierons dans cette thèse bibliographique l'impact de cette notification d'effets indésirables sur le marché des AINS en France. Nous poursuivrons avec un développement des mesures prises par les différents acteurs de la santé face à ces notifications (professionnels de la santé, les autorités gouvernementales et l'industrie pharmaceutique). Et pour finir, suite à une recherche bibliographique, nous remarquerons que ce n'est pas la première fois que les AINS font débat lors d'une pandémie. Pourquoi ?

## 1. Utilisation des ains dans le cadre de la douleur

### 1.1. Classe thérapeutique et mécanisme d'action

Les AINS, ou anti-inflammatoire non stéroïdiens, sont une classe de médicaments destinés à prévenir ou à traiter les maladies inflammatoires et les processus impliqués dans ces dernières. Leur action est uniquement symptomatique en agissant sur l'inflammation, sans agir sur sa cause qui devra être traitée à part.

C'est une classe pharmacothérapeutique hétérogène très utilisée en prescription et en automédication dans des affections aiguës ou chroniques.

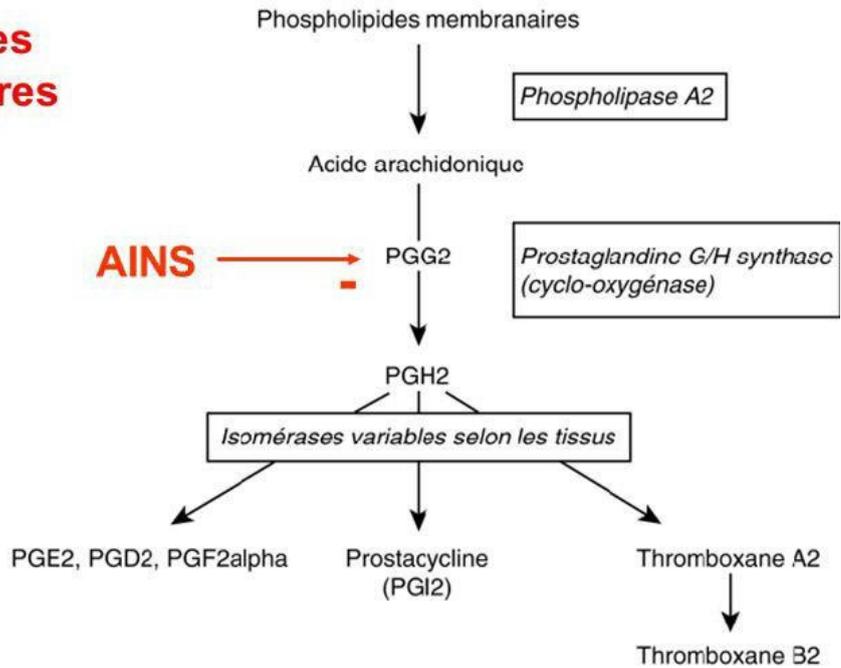
Leur mode d'action consiste à bloquer la formation des prostaglandines, des substances responsables de l'inflammation.

Ils ont des :

- Propriétés **antalgiques** (qui sont contre la douleur)
- Propriétés **antipyrétiques** (contre la fièvre)
- Propriétés **Anti-inflammatoires** lorsqu'ils sont à doses plus élevées,

## Mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Vane JR 1971



### Inhibition production de prostanoïdes:

*rôles physiologiques: estomac, reins, vaisseaux, plaquettes...*

**Toxicité digestive, toxicité rénale, action antiagrégante...**

*conséquences pathologiques: inflammation, douleur, fièvre*

**Actions anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique...**

Figure 2 : Mode d'action des AINS (3)

Ainsi, à des doses plus élevées, les AINS ont leur action anti-inflammatoire, recherchée par les prescripteurs dans le cadre de la douleur. Cette classe de molécules agit en inhibant la production des prostanoïdes. Effectivement, en inhibant l'activité des cyclo-oxygénases COX-1 et 2, la production des prostanoïdes est diminuée, ce qui entraîne une activité anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique.

A l'exception de deux molécules récemment commercialisées (celecoxib et rofecoxib), qui sont sélectives pour la COX-2, les autres AINS ne sont pas ou peu sélectifs.

## 1.2. Indications

Les AINS peuvent être pris par différentes voies d'administration générale (voie orale, rectale ou injectable). Leur indication est variable selon les molécules. Leur spectre de traitement comprend la fièvre, les maux de tête, la migraine, les règles douloureuses, les douleurs dues à des accidents ou à des traumatismes comme des entorses ou des tendinites par exemple, l'arthrose, ainsi que de nombreuses pathologies inflammatoires...

Ils peuvent être prescrits dans des douleurs aiguës. On peut citer les coliques néphrétiques ou la goutte, comme exemple. Cependant, ils ne sont pas sans effets indésirables. Une consommation abusive et en dehors des recommandations, peut entraîner des effets indésirables graves. Ainsi, il est strictement déconseillé de les utiliser systématiquement dans le cas de douleurs banales. (4)

A l'exception de quelques médicaments, contenant de l'ibuprofène, disponibles sans ordonnance pour traiter la fièvre, maux de tête, rhume, ou d'autres douleurs, la majorité des AINS ne sont disponibles que sur prescription médicale.

On retrouve les AINS dans des médicaments pour application locale en gels, crèmes ou emplâtres. Ils traitent les douleurs d'arthrose ou les douleurs après un traumatisme comme les contusions ou une entorse par exemple. Ces formes galéniques ont pour but de lutter localement contre l'inflammation. (5)

	Nom commercial	DCI
AINS à demi-vie courte (< 6 heures)	<i>Profénid</i> <i>Brufen</i> <i>Cébutid</i> <i>Nalgésic</i> <i>Nifluril</i> <i>Surgam</i> <i>Minalfène</i> <i>Voltarène</i> <i>Nexen</i>	Kétoprofène Ibuprofène Furbiprofène Fénoprofène Acide niflumique Acide tiaprofénique Alminoprofène Diclofénac Nimésulide
AINS à demi-vie intermédiaire	<i>Arthrocline</i> <i>Naprosyne</i> <i>Apranax</i> <i>Lodine</i> <i>Mobic</i>	Sulindac Naproxène Naproxène sodique Etodolac Méloxicam
AINS à demi-vie longue (< 24 heures)	<i>Butazolidine</i> <i>Feldène</i> <i>Tilcotil</i> <i>Cycladol, Brexin</i>	Phénylbutazone Piroxicam Ténoxycam Piroxicam β cyclodextrine
AINS à libération prolongée (exemples)	<i>Chrono-Indocid 75</i> <i>Profénid LP</i> <i>Voltarène LP</i>	Indométacine Kétoprofène Diclofénac

**Figure 3 : Liste non exhaustive de marques contenant des AINS en France (6)**

L'efficacité anti-inflammatoire et antalgique des AINS varie selon les patients. De plus, il est difficile de comparer leur efficacité en prenant en compte l'hétérogénéité des études. Ainsi, il est plus intéressant de prendre en compte de la demi-vie. Vous pouvez observer la classification non exhaustive des AINS par leur demi-vie, dans la figure 3. Il sera conseillé par exemple d'indiquer des AINS à demi-vie courte par voie orale, dans le cadre des douleurs aiguës, afin d'obtenir un effet précoce. Pour des douleurs plus chroniques, on peut indiquer des AINS à durée de vie plus longues.

### 1.3. Contre-Indications:

En dehors de tout contexte pandémique, les AINS sont tout de même prescrits sous surveillance accrue et nécessite un suivi et une prise en compte des risques pour les patients avant leur prescriptions/conseil par un professionnel de santé. (7)

En cas d'ulcère, ou tout d'antécédent d'ulcère, les AINS sont contre-indiqués. De plus, chez les personnes ayant un risque digestif plus élevé (avoir plus de 65 ans, être sous traitement prolongé ou avoir un antécédent d'ulcère gastroduodénal), on instaure une protection gastrique.

En cas d'insuffisance cardiaque sévère, les AINS sont contre-indiqués.

Si le patient a été atteint d'une néphropathie, d'une insuffisance rénale, ou toute situation d'hypovolémie, la situation nécessite une évaluation du bénéfice/risque attendu car le risque induit par les AINS est élevé.

### **Les AINS sont contre-indiqués en période de grossesse.**

À partir du 6ème mois de grossesse, il est impossible de soigner les douleurs, fièvre, ou autres symptômes de l'inflammation avec des AINS.

Les effets indésirables graves que le fœtus peut avoir sont non négligeables. Les AINS peuvent induire chez le fœtus une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale. Ceci est possible grâce à leur capacité à traverser la barrière placentaire et à atteindre le fœtus.

Les interactions avec d'autres médicaments sont à surveiller également. Une prise d'AINS et d'anticoagulants, d'anti-agrégants plaquettaires ou d'héparine, peut augmenter le risque hémorragique.

Ils peuvent également augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate, et augmenter le potentiel hypoglycémiant des sulfamides. Il est également déconseillé de les prescrire avec un diurétique, le lithium et la phénytoïne. Ils peuvent générer respectivement une surcharge en phénytoïne, une insuffisance rénale, et un risque de surdosage en lithium.

De plus, il est même déconseillé d'utiliser deux AINS (ainsi que l'aspirine à dose anti-inflammatoire) en même temps car ils peuvent augmenter le risque ulcérogène et hémorragique digestif.

### **Effets indésirables :**

On retrouve la COX-1 dans la régulation de différentes fonctions physiologiques. Ainsi l'inhibition de cette enzyme entraîne un large spectre d'effets indésirables. Cependant, ils sont moindres chez les sélectifs à la COX-2.

On note des troubles digestifs (nausées, brûlures d'estomac, ulcère ou hémorragie du tube digestif) chez 20 à 40% des cas, après quelques semaines de traitement. Ils peuvent être responsables de maux de tête, vertiges, ainsi que d'insuffisance rénale (dans certains cas rares).

La COX-2 n'est pas exprimée par les plaquettes. De ce fait, les AINS spécifiques à la COX-2 n'inhibent pas l'agrégation plaquettaire et n'allongent pas le temps de saignement.

### **Précautions d'emploi des AINS**

Afin de limiter l'apparition des effets indésirables, il est recommandé de prendre la dose minimale efficace durant la période la plus courte possible.

Tous les professionnels de santé rappellent à leurs patients la possibilité qu'ont les AINS d'aggraver certaines infections (comme les infections à streptocoques de la peau par exemple). Par exemple en cas de varicelle, il est recommandé de ne pas prendre d'AINS.

Afin d'éviter toute surinfection, ou aggravation de certaines infections chez les patients, les AINS doivent être prescrits dans le cadre de leurs indications, à la dose minimale efficace, pendant la durée **la plus courte possible**.

Si une utilisation prolongée est prévue, le rapport bénéfice/risque doit être calculé et régulièrement réévalué.

Enfin pour assurer une diminution du risque d'infection on peut également mieux choisir l'AINS le plus en accord avec l'indication et le patient. On choisit parmi les AINS indiqués dans une pathologie donnée, la molécule ayant le meilleur profil de sécurité.

Pour finir, en cas de fièvre et de douleur, on doit s'assurer tout d'abord qu'il n'y a pas d'autres alternatives aussi efficaces et moins à risque que les AINS, avant de les prescrire.

#### **1.4. Automédication**

Nous allons étudier dans ce paragraphe l'automédication en antalgiques en France, et plus précisément celle des AINS.

Selon un sondage réalisé par Biogaran, durant l'année 2018, 80% de la population française a eu recours à de l'automédication, et 43% dès le début des symptômes.  
(8)

Sans surprise, les AINS et le paracétamol sont les médicaments les plus utilisés en automédication. La douleur étant un des symptômes les plus fréquents, cela paraît prévisible. Certains AINS comme l'ibuprofène sont disponibles sans ordonnance sous différentes formes galéniques (crème, comprimés, gel...)

L'automédication en antalgiques est un mécanisme fréquent chez les patients, dans le cadre de la douleur d'intensité faible à modérée. La vente en libre accès ou OTC « Over-The Counter », ainsi que les conseils des pharmaciens ont encouragé cette pratique.

Les consommateurs se dirigent en pharmacie (ou en ligne dans certains pays) pour acheter des AINS afin de traiter leurs symptômes de douleurs souvent liés à des pathologies telles que les douleurs ostéoarticulaires (de type rhumatismal) les dysménorrhées et autres douleurs pelviennes, les céphalées et migraines, et les douleurs post-opératoires et posttraumatiques.

## LES PATHOLOGIES POUR LESQUELLES LES FRANÇAIS S'AUTOMÉDIQUENT

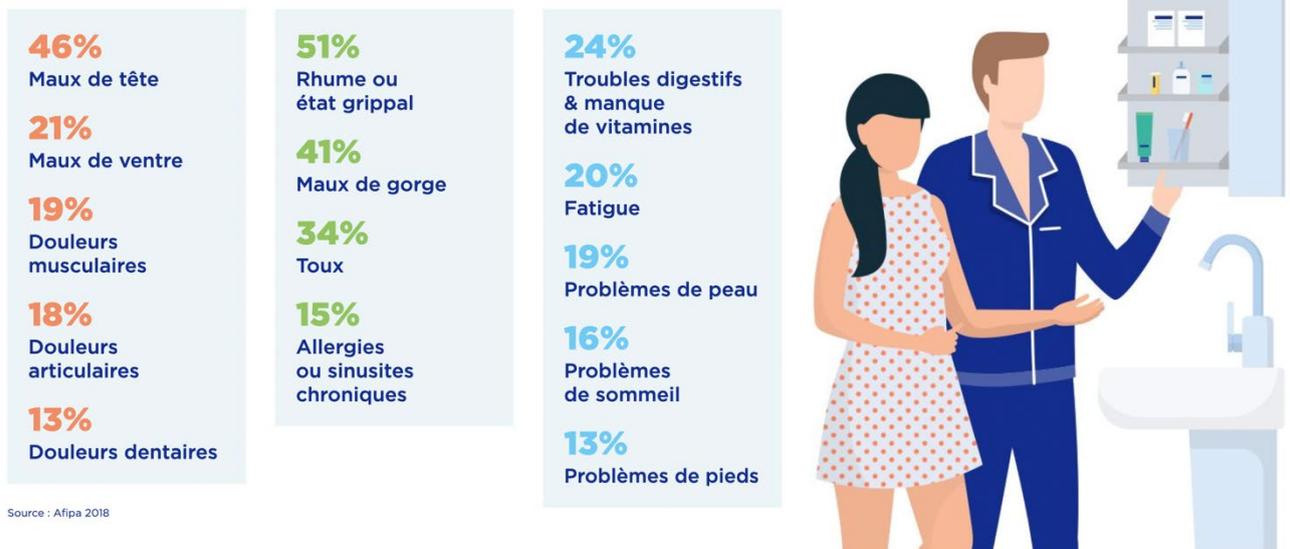


Figure 4 : Les pathologies pour lesquelles les Français s'automédiquent. (9)

La liste des antalgiques disponibles en libre accès en France est :

- Le paracétamol,
- L'ibuprofène (sous 2 dosages : 200 ou 400 milligrammes, disponible sous différents noms de marque)
- L'acide acétylsalicylique : Disponible à 3 dosages 320, 500 ou 1000 milligrammes.

## MÉDICAMENTS D'AUTOMÉDICATION

**Valeur**  
(prix public TTC en €)

**Volume**  
(En unités de ventes consommateur)

	Année 2021	Evolution vs 2019	Evolution vs 2020	Année 2021	Evolution vs 2019	Evolution vs 2020
<b>TOTAL MÉDICAMENTS PMF</b>	<b>1 850 M€</b>	<b>-7,5%</b>	<b>+2,0%</b>	<b>396 MUC</b>	<b>-5,5%</b>	<b>+2,7%</b>
54% du marché   DOULEUR	403 M€	-4,0%	+4,0%	128 MUC	+1,5%	+5,3%
SYSTÈME RESPIRATOIRE	315 M€	-25,1%	+2,6%	55 MUC	-25,7%	+4,8%
SYSTÈME DIGESTIF / DÉTOX / TRANSIT	284 M€	-6,7%	+2,7%	54 MUC	-8,8%	+1,5%
PREMIERS SOINS DE LA PEAU	188 M€	-10,4%	-5,9%	33 MUC	-11,8%	-8,6%
HOMÉOPATHIE	162 M€	+44,2%	+45,5%	52 MUC	+17,2%	+19,6%
SYSTÈME CIRCULATOIRE	107 M€	-6,5%	-2,7%	12 MUC	-8,9%	-3,5%
VITALITÉ	79 M€	-20,5%	-24,8%	11 MUC	-9,1%	-18,5%
SOMMEIL STRESS	65 M€	-5,3%	-7,6%	14 MUC	-6,4%	-8,4%
MÉDICAMENT ANTI-TABAC	50 M€	-2,3%	+5,3%	4 MUC	+2,7%	+3,7%
IMMUNITÉ	3 M€	+80,1%	+15,9%	1 MUC	+80,1%	+14,8%
SYSTÈME ARTICULAIRE / CROISSANCE	2 M€	-37,1%	-29,0%	0 MUC	-35,6%	-25,9%
SYSTÈME URINAIRE	0 M€	Nouveau	-15,6%	0 MUC	Nouveau	-17,6%
GESTION DE POIDS / DRAINAGE	0 M€	+5,2%	+12,7%	0 MUC	-7,7%	+5,1%
PHANÈRE	0 M€	-32,2%	-27,2%	0 MUC	-35,0%	-28,3%
SANTÉ DE LA FEMME	0 M€	-49,9%	-49,0%	0 MUC	-44,7%	-44,4%
AUTRES	191 M€	-1,4%	-0,5%	32 M€	-3,2%	-2,8%

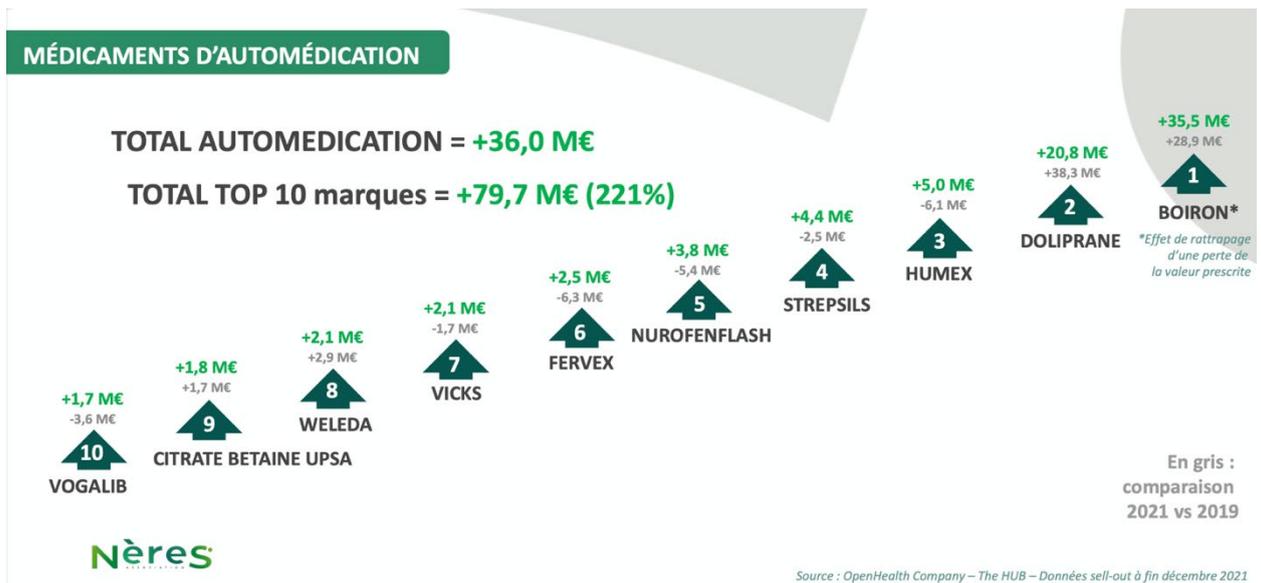
**Nères**

Source : OpenHealth Company – The HUB – Données sell-out à fin décembre 2021

**Figure 5 : Top 15 segments, classement selon les ventes en valeur de l'année 2021 (10)**

En France, le marché de l'automédication augmente depuis de nombreuses années. Les médicaments de la douleur, du système respiratoire et digestif représentent 54% des parts de marché global des médicaments d'automédication. Ainsi selon la figure 5, issue de l'étude Nères (10), datant de janvier 2022, les médicaments de la douleur sont en première position et représentent environ **21,7% du marché de l'automédication.**

On peut apercevoir une augmentation de 2% des parts de marché en 2021 (en comparaison à 2020).



**Figure 6 : TOP 10 marques, classement selon l'évolution des ventes en valeur de l'année 2021 vs 2020 (10)**

Dans la même étude (Nères), nous avons le classement des top 10 marques selon l'évolution des ventes de l'année 2021. Parmi elles, le Doliprane, un antalgique (non AINS) est en seconde place, et le NurofenFlash qui est le nom d'une spécialité d'Ibuprofène (AINS) est en cinquième place de classement.

En conclusion, les Français dans le cadre de la douleur n'hésitent pas à aller chez leur pharmacien pour soigner les premiers symptômes. Certains en achètent même en avance pour créer un stock dans leur armoire à pharmacie.

Il est important de rappeler que la prise d'AINS est très fréquente chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En effet, les symptômes de douleurs chroniques augmentent avec l'âge, ceci induit une augmentation de l'utilisation d'antalgiques. Selon Dr Rebecca O'Hayon Naïm, dans son article « *Antalgiques en automédication : quels sont les risques?* » (11) 20 à 30% des patients de plus de 65 ans prennent un antalgique dans les pays industrialisés. Les causes les plus fréquentes à cette consommation d'AINS ou d'autres antalgiques sont :

- Le plus souvent les lombalgies
- Les céphalées

- Les douleurs liées à l'arthrose
- Les atteintes rhumatismales inflammatoires

Cependant, il existe un manque d'information chez les patients qui inquiète les autorités et les professionnels de santé. « 49% des consommateurs d'antalgiques OTC n'étaient pas inquiets au sujet d'effets secondaires potentiels de ces médicaments, 30% pensaient qu'il y avait moins de risque avec des antalgiques en automédication que sur prescription et 44% prenaient des doses plus importantes que celles recommandées sur le conditionnement. »

Les risques de l'automédication dépendent du consommateur (patient) et de la molécule. Ainsi, plus un patient a des facteurs de risques aggravants (Âge, Comorbidités, Co-médication...), plus les risques sont élevés. De plus, les risques ne sont pas les mêmes selon les molécules. Les AINS induisent des toxicités gastro- intestinales, cardiovasculaires et rénales alors que le paracétamol induit une toxicité hépatique. (Figure 7)

<b>Tableau 1. Antalgiques en automédication: les risques</b>	
<b>Risques liés au patient</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• Comorbidités</li> <li>• Comédications</li> <li>• Aspect cognitif: méconnaissance, banalisation</li> </ul>	
<b>Risques liés aux médicaments</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracétamol               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité hépatique</li> <li>- Marge thérapeutique étroite</li> <li>- Présent dans de nombreuses préparations</li> </ul> </li> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicités gastro-intestinale, cardiovasculaire et rénale</li> <li>- Interactions médicamenteuses</li> </ul> </li> <li>• Opioides               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Détournement d'usage</li> <li>- Abus et dépendance</li> <li>- Interactions médicamenteuses</li> </ul> </li> <li>• Tous les antalgiques               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées par abus médicamenteux</li> </ul> </li> </ul>	

**Figure 7 : Risques des Antalgiques en Automédication (12)**

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette croissance, notamment l'autorisation de distribution en libre accès de certaines spécialités d'AINS (Ibuprofène par exemple) ainsi que les mises à jour des textes législatifs concernant la publicité relative à ces médicaments, la France étant un des pays les plus stricts en matière d'autorisation et de régulation des publicités des produits de santé.

En outre, nous assistons à une progression de la diffusion de spots publicitaires dans les médias des AINS ou d'autres antalgiques dont la publicité est autorisée.

**DAFALGAN CAPS® 1000 mg**  
PARACÉTAMOL GÉLULE

**FIÈVRE ET DOULEURS D'INTENSITÉ LÉGÈRE À MODÉRÉE**

La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible.

Adulte et enfant à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans)

Lire attentivement la notice. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin.

**Figure 8 : Publicité de 25s pour le médicament Dafalgan Caps 1000 mg gélule UPSA "fièvre et douleur d'intensité légère à modéré" juillet 2020 (13)**



**Figure 9 : Publicité NurofenFlash (Ibuprofène) 400 mg (14)**

De plus, depuis 2013, la vente de médicaments sur **internet** est également possible, ce qui favorise l'accès aux médicaments à tous mais également l'automédication non contrôlée. A l'échelle internationale, l'absence de professionnel de santé tel que le pharmacien pour rappeler les précautions d'emploi ainsi que les effets indésirables possibles des AINS peut ainsi s'avérer dangereux et engendrer un mésusage, chez des patients qui les ignorent.



**Figure 10 : Capture d'écran d'un site qui propose une vente d'Ibuprofène en ligne.**  
(15)

Pour finir, l'automédication n'est pas près de diminuer durant les prochaines années et plusieurs facteurs peuvent suggérer une augmentation de cette pratique :

- L'exercice de la médecine se transforme d'un modèle paternaliste à un modèle plus participatif avec le patient, qui offre un rôle non négligeable au patient sur le choix de sa prise en charge.
- Un grand nombre de spécialités se voient exclues du système de remboursement par l'assurance maladie. Ce déremboursement peut engendrer une augmentation de leur achat hors prescription.
- Les entreprises pharmaceutiques investissent de plus en plus de budget dans les campagnes Marketing, notamment celles des médicaments OTC.
- Comme évoqué précédemment, les spots publicitaires des médicaments en vente libre vont influencer l'achat des patients en automédication.
- La perte éventuelle du monopole pharmaceutique par les pharmaciens d'officine et la vente de certaines spécialités dans les circuits de grande distribution.
- Certains patients, à travers différentes sources d'informations actuelles

ont un sentiment de maîtrise de certaines notions médicales. Ce sentiment sera augmenté dans les années à venir à cause de l'accessibilité d'informations dans les médias et sur internet.

- La vente de médicament par internet, et son augmentation à venir.
- La promotion de l'automédication responsable (16)

## **2. IMPACT DE LA PANDÉMIE COVID-19 SUR LE MARCHÉ DES AINS**

### **2.1. Marché des AINS avant la pandémie covid 19**

Différents facteurs font que les AINS ont un succès chez les consommateurs, notamment leurs diverses indications, les investissements Marketing des entreprises pharmaceutiques, ainsi que les nouvelles réglementations pour les médicaments en vente libre. Leur position sur le marché global des médicaments est considérable, et nous allons le montrer grâce aux études suivantes.

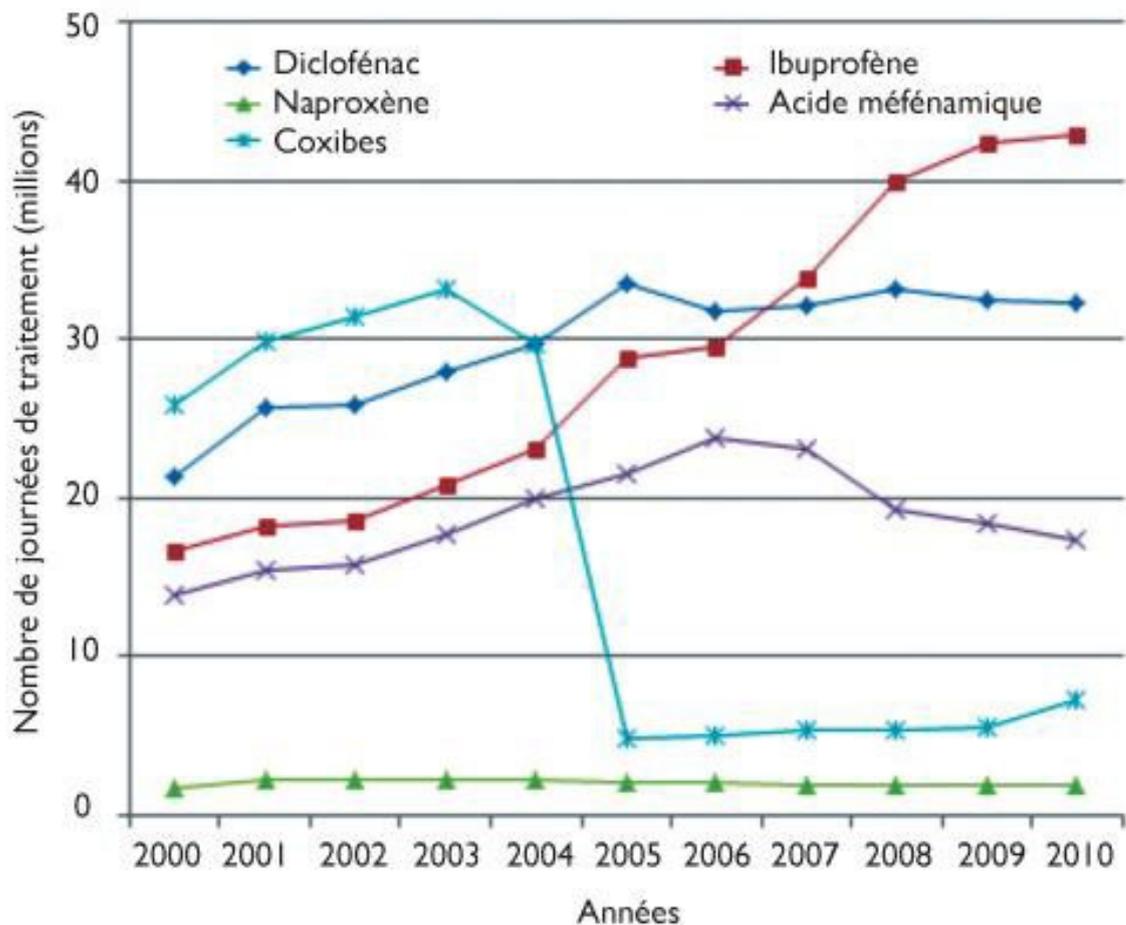
La figure 8 présente le classement 2013 de l'ANSM, des quinze principes actifs les plus vendus en ambulatoire (en matière de quantité). L'étude regroupe ainsi les ventes de toutes les spécialités composées d'une même substance ou les spécialités dans lesquelles cette substance est associée. On a ainsi une représentation plus réelle de la consommation de ces molécules et de leur contribution au chiffre d'affaires réalisé par les ventes de médicaments. (17)

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 20,1%
2	Ibuprofène	Antalgique – Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	Les 9 premières: 27,5%
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	Les 12 premières: 30,0%
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	PMO	Les 15 premières: 32,2%
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

**Figure 11 : Top 15 des molécules les plus vendues en ville (en quantité) (18)**

Le paracétamol domine très largement ce classement, puisque ses ventes représentent plus de 500 millions de boîtes. En association, le paracétamol apparaît également au dixième rang ; il est également présent dans la « codéine en association » qui comprend pour l'essentiel des spécialités associant de la codéine avec du paracétamol.

En dehors du paracétamol, il est important de remarquer que 2 anti-inflammatoires font partie de ce top15 : l'Ibuprofène en seconde position ainsi que le Diclofénac en douzième position.



**Figure 12 : Évolution en termes de journée de traitement en AINS non sélectifs durant la période 2000-2010 (ibuprofène, diclofénac, acide méfénamique, y compris le naproxène) et les coxibes (18)**

Afin de comparer à un pays voisin européen la consommation en AINS, j'ai choisi l'exemple de la Suisse, qui a son nombre de journées de traitements par antalgiques en pleine croissance. (12) Ceci est illustré en figure 12.

Concernant les AINS, l'Ibuprofène a vu ses ventes passer de 15 millions de journées de traitements (2000) à 42 millions de journées de traitement en l'espace de 10 ans. Sans surprise, l'évolution rejoint celle de la France.

## 2.2. Les AINS et la Covid-19

### 2.2.1 Expertise ANSM et recommandations

Depuis le début de la pandémie covid-19, une surveillance accrue a été installée dans les structures de soins dans le monde afin de surveiller les interactions de certaines classes thérapeutiques avec ce virus et de trouver de potentiels traitements.

Le 14 mars 2020, Olivier Véran informe le grand public via Twitter que la prise d'AINS peut être un facteur aggravant de l'infection covid-19. Il recommande également aux patients sous traitement de consulter leur médecin. L'information est ensuite partagée par les différents médias français et internationaux. La source de ce tweet serait un évènement de « quatre cas graves de coronavirus » qui auraient tous « consommé des anti-inflammatoires au début de la contamination » et survenu au CHU de Toulouse.

Cette information a ensuite été démentie par le CHU de Toulouse, qui a tout de même rappelé les précautions d'emploi des AINS et les risques augmentés de complications en cas de fièvre et d'infection se basant sur les recommandations de l'ANSM d'avril 2019. (19)

Le même jour, la DGS a communiqué dans le cadre des recommandations Covid 19 un message indiquant « Des évènements indésirables graves liés à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été signalés chez des patients atteints de COVID19, cas possibles ou confirmés. Il a été rappelé que le traitement d'une fièvre mal tolérée ou de douleurs dans le cadre du COVID19 ou de toute autre virose respiratoire repose sur le paracétamol, sans dépasser la dose de 60 mg/kg/jour et de 3 g/jour. Les AINS doivent être proscrits.

A l'inverse, les patients sous corticoïdes ou autres immunosuppresseurs pour une pathologie chronique ne doivent pas interrompre leur traitement, sauf avis contraire du médecin qui les suit pour cette pathologie. Cette recommandation doit être diffusée largement auprès de l'ensemble des professionnels de santé. »

Comme indiqué dans un chapitre précédent, les AINS ont pour cibles le

métabolisme des prostaglandines. Cependant ils ont d'autres mécanismes d'action tels que

- L'inhibition de chimiotaxie
- La régulation négative de la production d'interleukine-1 (IL-1)
- La diminution de production des radicaux libres et superoxydes
- L'interférence avec les procédés intracellulaires calcium-dépendants.

Pour rappel, il est important d'ajouter que selon leur profil pharmacodynamique, il existe les inhibiteurs réversibles et irréversibles de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX). À cela, il faut ajouter les inhibiteurs sélectifs à la COX-2.

Suite à cette notification l'ANSM établit une expertise sur le sujet afin d'orienter les décisions et le protocole de soins des professionnels de santé.

### **Expertise ANSM**

Le 20 mai 2020, l'ANSM publie une expertise afin de répondre aux questions des professionnels de la santé. L'ANSM avait décidé d'établir un plan de surveillance des effets indésirables médicamenteux, dans ce contexte d'épidémie covid-19, dès le 23 mars 2020. On a réalisé ainsi un suivi hebdomadaire des cas d'effets indésirables sous AINS chez des patients covid+. (20)

Ce suivi fut réalisé par les centres Régionaux de Pharmacovigilance de Tours et de Marseille qui avaient pour but d'analyser, d'un point de vue médicale et pharmacologique, les cas rapportés au Réseau français des CRPV dans le contexte des connaissances sur les manifestations pulmonaires du COVID19.

Lors de l'expertise réalisée par l'ANSM, les connaissances scientifiques sur le virus étaient précoces. Il faut ainsi se remettre dans le contexte.

Pour rappel, le virus SARS-covid-19 ou de son nom complet le « Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 » a pris pour foyer la ville de Wuhan en Chine durant la fin de l'année 2019. Sa cible et porte d'entrée semble être l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

De nombreuses études réalisées chez l'animal démontrent une corrélation positive entre le niveau d'expression de cette enzyme et le risque d'infection à coronavirus. Durant cette période de l'année, les scientifiques suggéraient que le niveau d'expression de cette enzyme a potentiellement un rôle délétère lors de la phase initiale de l'infection.

Le SARS-CoV développe des mécanismes d'échappement du système inné. De plus ce virus a la capacité d'antagoniser l'induction d'interféron.

Les données sur la réponse de l'immunité innée au SARS-CoV-2 étaient encore insuffisantes mais suggèrent également une inhibition de la production d'interféron de types I, essentiels à la réponse antivirale.

Selon les études chinoises, qui étaient jusqu'à présent, des sources primordiales mais manquantes dû à la confidentialité de certaines d'entre elles, les manifestations cliniques se traduisaient par un état de syndrome de détresse respiratoire qui était associé à un état pro-inflammatoire majeur.

Lors d'une infection Covid-19, les paramètres inflammatoires sériques sont largement augmentés chez les patients présentant une atteinte respiratoire sévère. De plus ils ont une élévation importante des cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine-6 (IL-6), et une lymphopénie marquée (diminution des CD4, CD8 et NK). Il n'existe toutefois pas d'altération des valeurs d'immunoglobuline sérique chez ces patients. (21)

**L'hypothèse la plus plausible à cette époque serait un déficit de contrôle de l'infection virale par le système immunitaire qui induirait une destruction massive du tissu pulmonaire et une très forte réponse inflammatoire.**

Il s'agit de la même hypothèse soulevée lors de l'épidémie du SARS en 2004.

Les symptômes cliniques du Covid-19 sont la fièvre, les céphalées, des douleurs musculaires, une perte de goût ou d'odorat, une toux et une complication pulmonaire. Il est important de préciser que les manifestations cliniques sont différentes en fonction des patients et l'ordre d'apparition des symptômes varie en fonction des cas cliniques.

Dans cette expertise, Santé Publique France suivra le profil épidémiologique de 3192 cas de patients hospitalisés en réanimation pour un COVID-19, récoltés depuis mi- mars.

Le 23 avril 2020, Une confirmation virologique a été évoquée chez 2 853 (89%) patients. Un résultat de scanner qui présentait des lésions évocatrices de COVID-19 a été précisé pour 856 F(27%) patients.

La catégorie de personnes recrutées était des personnes à risques (personnes âgées). En effet, l'âge moyen était de 63 ans, et parmi eux, 79% avaient au moins une comorbidité.

Ainsi nous pouvons observer que l'état des connaissances scientifiques et du mécanisme d'action du virus ne peut permettre que des hypothèses à l'heure actuelle et se base sur des données antérieures que l'ANSM possède sur l'épidémie du SARS en 2004.

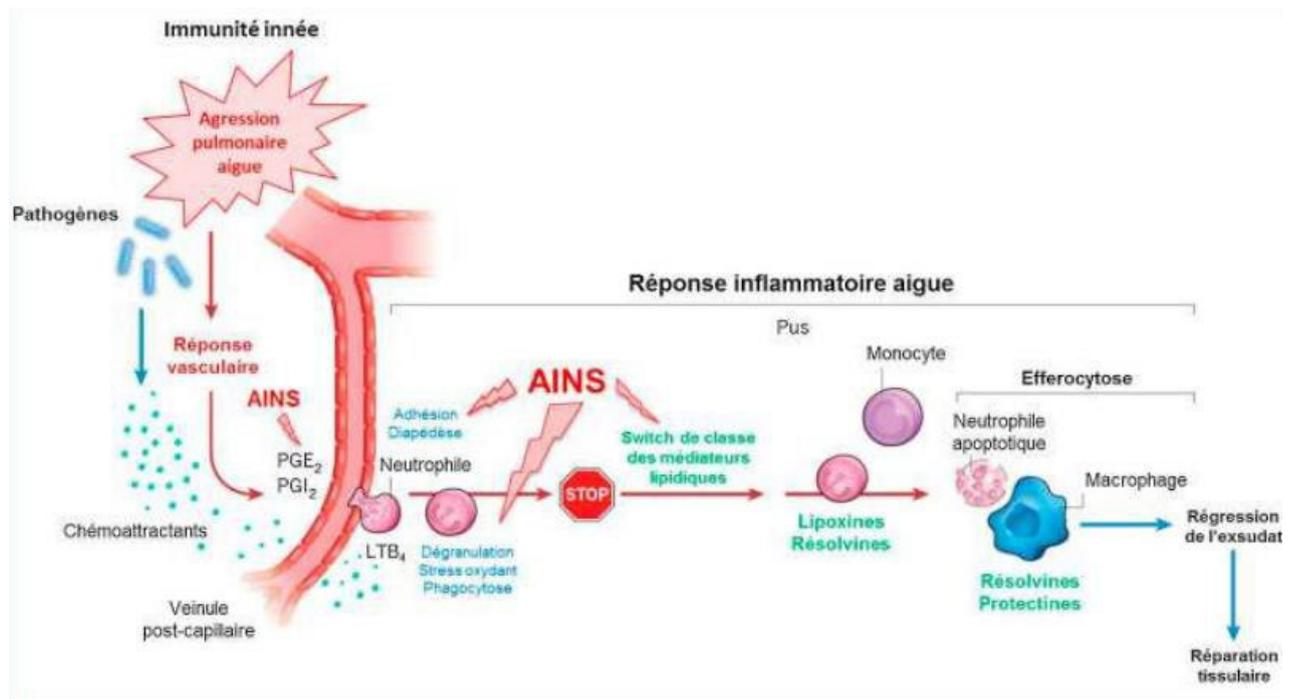
### **Rappel sur les mécanismes d'action des ains en lien avec le contexte de l'expertise**

Pour mieux comprendre l'implication des AINS et leur potentielle effet indésirable en contexte covid, voici un rappel des mécanismes d'action et leur potentielle interférence avec le virus.

Rappelons que les défenses immunitaires naturelles de l'organisme contribuent à lutter contre les infections extérieures, notamment les infections virales. Cependant les AINS entravent ces défenses en impactant la résolution du processus inflammatoire.

D'après une « review » parue dans Nature en 2014 (Serhan 2014) (22) reprise également par Voiriot et al en 2018, l'effet des AINS est biphasique. Ainsi leur effet se traduit par 2 actions séparées chronologiquement.

À la phase initiale	À la phase tardive
<p>Ils inhibent la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines PGE2 et PGI2 et leucotriène LTB4). Par ce fait ils limitent le recrutement locorégional des polynucléaires neutrophiles et perturbent leurs propriétés intrinsèques (adhésion, dégranulation, stress oxydant, phagocytose). Ceci aura donc pour effet une altération des capacités de défenses immunitaires antibactériennes.</p>	<p>Ce mécanisme d'action a déjà été expliqué dans cette thèse, mais voici plus de détails :  Les AINS inhibent la cyclooxygénase inducible (COX-2). Le résultat de cette inhibition est un blocage du switch de classe des médiateurs lipidiques, empêchant la libération locale des médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation (lipoxines, résolvines, protectines).</p> <p>Sans cela, on assiste à une absence de signal « Stop » qui limitera le recrutement de monocytes/macrophages, nécessaire à la clairance des neutrophiles apoptotiques.  Ce qui induit au final un ralentissement du processus d'efferocytose et favorise la pérennisation de la réaction inflammatoire locorégionale.</p>



**Figure 13: Review parue dans Nature en 2014 (Serhan 2014) (22) et reprise également par Voiriot et al en 2018 démontrant l'effet biphasique des AINS (23)**

Pour finir, il est important de souligner un autre mécanisme d'action des AINS qui est celui sur l'ACE2. En effet l'ACE2 est considéré comme récepteur au SARS-COV2.

L'ACE2 est une enzyme de conversion de l'angiotensine (Ang), qui a pour but de transformer l' Ang I en Ang-(1-9) qui est responsable de la production de nouveaux dérivés aux propriétés vasorelaxantes, cardioprotectrices, mais aussi anti-inflammatoires et anti-fibrosantes. (24)

Le SARS-CoV1 exprime une Protéine Spike (25) ou protéine S, qui se fixe sur l'ACE2 (plus précisément sur son site carbopéptidase) (26).

Ce virus a une très forte affinité à l'ACE2, qui est exprimé notamment en surface des cellules pulmonaires. C'est ainsi une porte d'entrée du virus.

Donc, une surexpression de l'ACE2 pourrait favoriser la fixation des virus, faciliter son entrée et aggraver l'infection.

Dans la bibliographie, on peut trouver des publications qui montrent que l'ibuprofène augmente l'expression de l'ACE2 dans un modèle de fibrose cardiaque chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine (27). Il existe d'autres études avec d'autres modèles de fibrose hépatique, pulmonaire et cardiaque, où on observe que les molécules anti-inflammatoires augmentent l'expression de l'ACE2 (28),

Ainsi, sur des modèles animaux, les AINS sembleraient augmenter l'expression de l'ACE2. Cependant, aucune de ces études ne prend en compte un modèle d'infection ou une phase aigüe d'inflammation.

Cependant certaines études remettent en question cette hypothétique corrélation dose-effet entre l'expression d'ACE2 et la gravité du COVID-19.

La première concerne les fumeurs, et l'induction d'ACE2 au niveau des poumons par la fumée. Par conséquent, il existe un plus fort risque de contracter le COVID-19. Cependant, dans la bibliographie, une méta-analyse des séries publiées montre que les fumeurs ont moins de chance de contracter des formes sévères. (29)

Une analyse de séquences et d'expression génique montre que chez les sujets âgés, masculins et diabétiques de type 2, nous avons une sur-représentation des formes sévères, mais qui serait associée à une faible expression d'ACE2. (30)

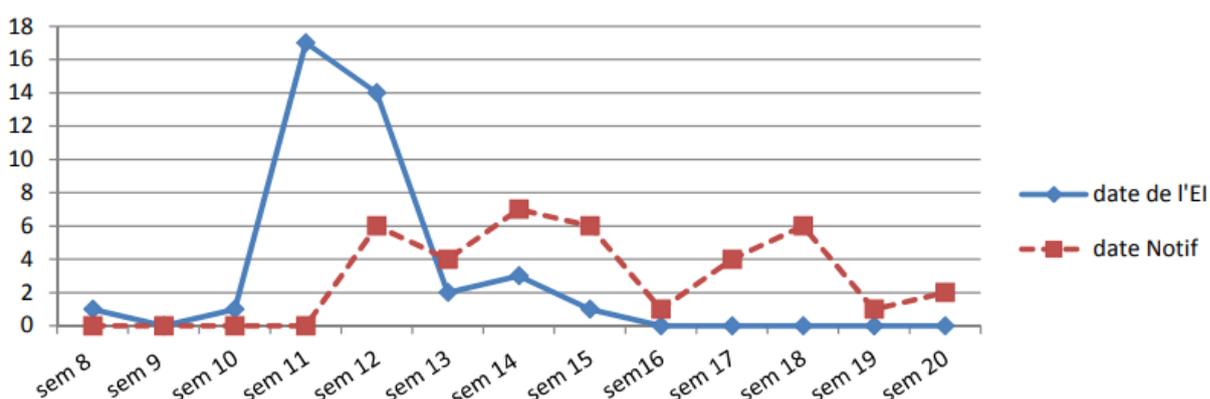
Les œstrogènes seraient responsables d'une diminution de l'expression d'ACE2 avec l'âge chez les hommes.

Durant cette pandémie, il existait très peu de bibliographie sur l'expression d'ACE2 et la gravité ou la durée du COVID-19. De même, aucune étude à cette époque ne montrait le lien entre les formes d'ACE2 et l'entrée du virus dans les cellules.

## Résultats de l'expertise ANSM

Ainsi, lors de la rédaction de cette expertise, l'ANSM a certes réalisé des suivis hebdomadaires de profils épidémiologiques de patients, mais nous avons pu constater que les principaux arguments et motivations sont d'ordre bibliographiques et basés sur la littérature concernant la précédente épidémie de SARS-COV2.

37 cas d'infection COVID-19 ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. On suspecte ainsi chez eux une contribution des AINS dans leur tableau clinique. Les complications étaient des atteintes respiratoires et sont apparues entre mi-février et mi-avril 2020.



**Figure 14 : Répartition des cas en fonction de la date de survenue et de la date de notification (n=39) (31)**

Les symptômes du covid-19, étant douleur et fièvre, une prise d'AINS est associée dans 2/3 des cas. Le recueil de ces informations a été réalisé rétrospectivement.

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

**Figure 15 : Forme clinique de l'infection COVID-19 (31)**

Dans la figure 15, on observe qu'il s'agit de forme grave de COVID-19 pour 70% des patients avec dans deux tiers des cas des complications telles qu'une pneumonie compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë, le plus souvent compliquée de SDRA et nécessitant une prise en charge en réanimation. Les patients qui avaient des complications étaient plus âgés, ce qui est conforme avec les données épidémiologiques de cette pathologie.

Cependant une limite de cette expertise est que les patients ayant un traitement chronique par AINS sont très souvent des patients d'un certain âge et porteurs de plusieurs comorbidités. Des données « terrain » sur des patients non porteurs de ces complications liées à l'âge seraient nécessaires pour évaluer l'implication des AINS dans l'aggravation des symptômes du Covid-19. Ainsi on génère un « sur-risque » éventuel lié à la prise d'AINS, du fait de la sélection des patients à risques.

Il est aussi possible d'ajouter, que durant cette crise sanitaire, les médecins ont par précaution signalé à fortiori des cas de pharmacovigilance sous AINS. Rappelons que cette classe thérapeutique est présente chez une grande majorité de la population en matière de traitement aigu ou chronique. Cette expertise manque de données sur une plus grande échelle de la population.

## **Conclusion de l'expertise A N S M**

La COVID-19 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. L'expertise de Pharmacovigilance de l'ANSM conclut, en se basant sur des données expérimentales, cliniques et pharmaco-épidémiologiques en faveur d'un risque d'aggravation des infections bactériennes à tropisme pulmonaire, induisant ainsi une forme plus grave qu'attendue de pneumonie à COVID-19.

L'impact des AINS empêchant le processus inflammatoire utile à la phase initiale de tout processus viral démontré grâce à la bibliographie et les données expérimentales qui suggèrent 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), a servi d'arguments à l'ANSM pour arriver à la recommandation **d'éviter la prise d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19.**

Ainsi le 29 Mai 2020, l'ANSM publie sa recommandation et informe les autorités de santé locales, le grand public et les professionnels de santé.

Contrairement à l'ANSM, les autres autorités mondiales de santé telles que l'EMA, la FDA et l'OMS concluent à un manque de preuves scientifiques concernant l'implication des AINS dans l'aggravation des symptômes dans le cadre d'infection du coronavirus.

La France a donc décidé de suivre cette précaution à l'inverse des autres pays.

### **Privilégier le paracétamol aux AINS :**

Tout d'abord, rappelons les propriétés du paracétamol. Cette molécule, dont le mécanisme d'action reste aujourd'hui inconnu, possède des propriétés

antipyrétiques et antalgiques. On l'utilise dans un contexte de douleur faible à modérée. Comme tout médicament, son utilisation en automédication n'est pas sans risque. Le paracétamol est un agent hépatotoxique. Son mésusage peut induire une toxicité hépatique sévère chez les patients. Par conséquent, il est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatocellulaire aiguë dans les pays développés et près de la moitié des surdosages en paracétamol est non intentionnel.

Cependant, dans le contexte de la COVID-19, et à la suite des résultats de l'expertise réalisée par l'ANSM, cette dernière rappelle aux patients et aux professionnels de santé qu'en cas de douleur ou fièvre, l'utilisation du paracétamol est à privilégier dans le respect de ces indications et des posologies indiquées. L'ANSM alerte les professionnels de santé sur la nécessité de ne pas prescrire, délivrer, ou de stocker les médicaments à base de paracétamol, pour cause de pouvoir créer des pénuries.

Une prévention du grand public se réalise. Si un patient est traité par des anti-inflammatoires ou des corticoïdes, il devra consulter son médecin afin de réaliser un switch thérapeutique si nécessaire et possible au paracétamol, surtout si ce dernier exprime des symptômes caractéristiques du Covid-19.

Afin de garantir leur disponibilité et de prévenir une pénurie au niveau des pharmacies, à partir du 18 mars 2020, les pharmaciens ont reçu des instructions sur les conditions de délivrance du paracétamol. Ils n'ont pu ainsi délivrer **qu'une seule boîte** de paracétamol (quel que soit le dosage, 500 mg ou 1g) **par patient** qui ne possède pas d'ordonnance et n'ayant aucun symptôme, ou seulement 2 boîtes (Dosage 500 mg ou 1g) si le patient présente des symptômes de la Covid19.  
(32)

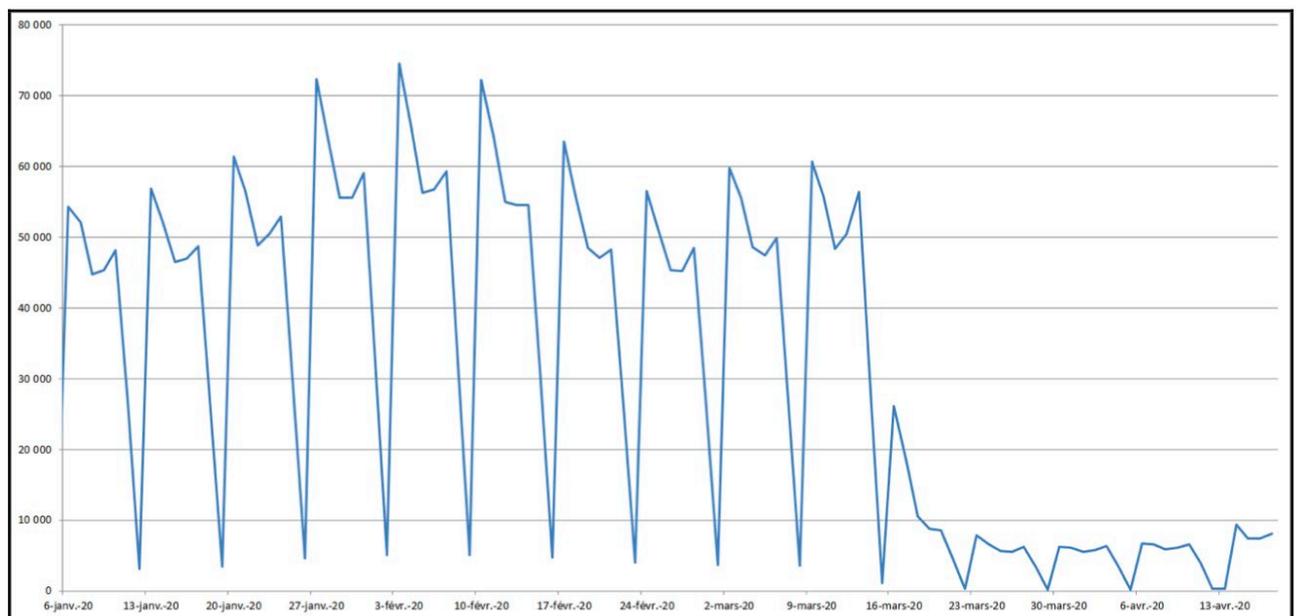
De plus, La vente sur Internet des médicaments contenant du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'aspirine a été interrompue.

Cependant, il est important de rappeler que même si le paracétamol est un médicament sûr et efficace, lorsqu'il est utilisé dans les recommandations thérapeutiques, il peut entraîner des lésions graves du foie irréversibles dans certains cas de surdosage : Le mésusage du paracétamol est la première cause de

greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France (33). Le terme surdosage s'entend par l'utilisation d'un dosage non adapté, une dose trop importante par prise ou par jour, et un délai minimum entre les prises non respectées. L'ANSM a pour conséquent rappeler les conditions et les recommandations thérapeutiques d'un traitement à base de paracétamol, ainsi que les doses recommandées.

## 2.2.2. Impact sur le marché de l'ibuprofène en avril 2020

### En France



**Figure 16: Délivrance d'ibuprofène en nombre de patients par jour durant la période du 1er janvier au 19 avril 2020. (34)**

Dans le rapport EPI-PHARE 2020, qui répertorie les délivrances d'Ibuprofène en nombre de patients par jour, durant le début de la pandémie, on observe un plateau des chiffres de ventes entre septembre 2019 et février 2020, suivi d'une chute drastique en mars 2020. Ainsi, la courbe illustre parfaitement l'impact de la recommandation évoquée par l'ANSM à propos des AINS en période Covid. Les délivrances chutent de 60000 délivrances (9 mars 2020) à moins de 10000 délivrances le 23 mars 2020. Ainsi, dès la moitié du mois de mars, on observe

une baisse de 80% de délivrances d'Ibuprofène (34).



**Figure 17 : Effectif par semaine des patients ayant eu une délivrance sur ordonnance d'ibuprofène durant les 37 premières semaines de 2018, 2019 et 2020 (tous régimes) (35)**

On observe également une baisse des délivrances d'Ibuprofène sur ordonnance. Les médecins, prenant en compte le communiqué des autorités de la santé, ont réduit leurs prescriptions d'Ibuprofène. On remarque dans la figure 17, une « chute libre » (32) des délivrances sur ordonnance d'Ibuprofène. En 2019, les délivrances à la semaine 14-15 étaient autour de 700 000, alors qu'en 2020, ces dernières ne représentaient pas moins de 200 000 délivrances. (35)

Ainsi, en France, à la suite du communiqué de l'ANSM concernant l'impact des AINS sur l'aggravation des symptômes du coronavirus, on observe une baisse des ventes générales qui concernent la majorité des laboratoires et la majorité des molécules appartenant à cette classe. Les professionnels de santé ont effectivement privilégié le paracétamol aux AINS au niveau des prescriptions et des délivrances médicales.

<b>Classe de médicaments</b>	<b>Ecart nbre patients-semaine(observés-attendus) S12 à S19</b>
Antihypertenseurs	<b>(+609 228)</b>
Anxiolytiques	<b>(+292 752)</b>
Sartans	<b>(+287 927)</b>
Bétabloquants	<b>(+280 187)</b>
Statines	<b>(+276 578)</b>
IEC	<b>(+192 783)</b>
Trait. mal. obst. resp. (ATC R03)	<b>(+143 279)</b>
Produits à base de lévothyroxine	<b>(+139 696)</b>
Antidiabétiques	<b>(+134 893)</b>
Antidiabétiques non insuliniques	<b>(+99 478)</b>
Antiagrégants plaquettaires (AAP)	<b>(+97 375)</b>
Hypnotiques	<b>(+96 513)</b>
ROR [Rougeole-Oreillons-Rubéole]	<b>(-123 966)</b>
Préparations coloscopies	<b>(-181 826)</b>
Produits de contraste pour IRM	<b>(-202 366)</b>
Antalgiques : Tramadol (niveau 2)	<b>(-227 515)</b>
Produits iodés pour scanner	<b>(-374 170)</b>
Anti-tétanique (hors nourrissons)	<b>(-446 580)</b>
Inhibiteurs de la pompe à protons	<b>(-1 233 284)</b>
Corticothérapie orale	<b>(-1 818 119)</b>
Antibactériens (antibiotiques J01)	<b>(-1 926 020)</b>
AINS	<b>(-3 767 133)</b>

**Figure 18: Classes de médicaments ayant connu les plus fortes variations de délivrances par rapport à attendu au cours de la période de confinement (36)**

Afin de comparer au reste du marché pharmaceutique, on constate dans le rapport EPI-PHARE (36) que la classe des AINS, est la plus touchée par la pandémie. Une perte de plus de 3 millions de patients a été enregistrée durant les premières semaines de la pandémie (figure18).

<b>Classe de médicaments</b>	<b>S20 (11-17 mai 2020)</b>
Hypnotiques	+6,9%
Sartans	+3,1%
IEC	+1,5%
Anxiolytiques	+1,2%
Antihypertenseurs	+0,4%
Bétabloquants	-0,1%
Azithromycine	-0,5%
Produits à base de lévothyroxine	-1,0%
Antalgiques de niveau 3	-1,3%
Trait dépendance aux opiacés	-1,4%
Produits iodés pour scanner	<b>-30,1%</b>
Antibactériens (antibiotiques J01)	<b>-33,6%</b>
Anti-HPV	<b>-34,4%</b>
Produits de contraste pour IRM	<b>-35,6%</b>
Anti-tétanique (hors nourrissons)	<b>-37,9%</b>
Corticothérapie orale	<b>-51,3%</b>
Préparations coloscopies	<b>-52,6%</b>
AINS	<b>-55,3%</b>
Inducteurs ovulation (PMA)	<b>-61,4%</b>
Ibuprofène	<b>-68,8%</b>

**Figure 19 : Classes de médicaments ayant connu les plus fortes variations de délivrances par rapport à l'attendu en période post-confinement (36)**

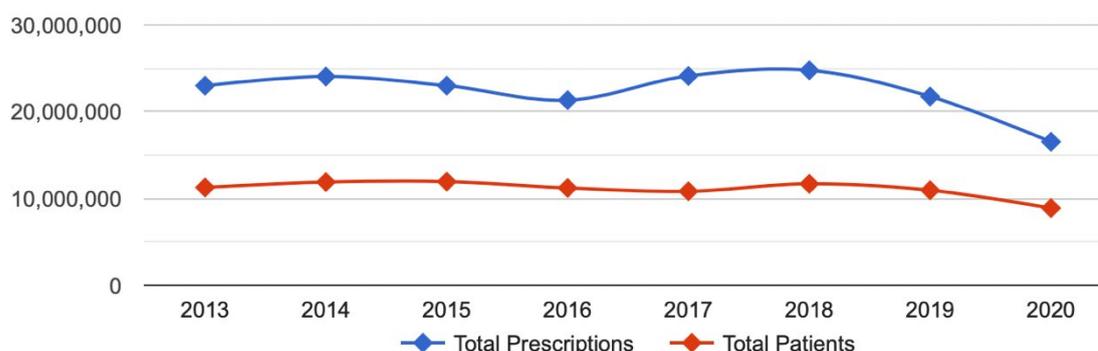
Pour finir, le même rapport EPI-PHARE, révèle que l'Ibuprofène est la molécule ayant connu la plus forte baisse de délivrance en période post-confinement. Une baisse de 68 % des délivrances d'Ibuprofène a été enregistrée en mai 2020, ainsi qu'une baisse de 55,5 % de délivrances d'AINS, durant cette même période. (36)

## Impact sur les ventes aux usa

Prenons un autre exemple de pays : Les USA.

À la suite des mises en garde de l'ANSM, l'OMS recommande une utilisation du paracétamol en mars 2020, pour ensuite conclure à un manque de preuves concernant l'expertise de l'agence française, et ajoute l'Ibuprofène en mai 2020 comme traitement de la Covid.

Ainsi, le contexte n'est pas pareil qu'en France. La FDA conclut également à un manque de preuves et ne recommande pas préférentiellement le paracétamol aux AINS.



**Figure 20 : Évolution des prescriptions et des patients sous Ibuprofène 2013-2020 aux USA**  
(37)

On observe une légère baisse de délivrance d'Ibuprofène en 2020. On passe ainsi de 21 millions de délivrances en 2019 à 16 millions en 2020 (figure 20)

Pour le cas des USA, la baisse des ventes d'ibuprofène est mieux maîtrisée, et ne peut pas être comparée à la France. En effet, la vente libre d'AINS hors des pharmacies et en ligne a sans doute aidé le maintien des ventes. De plus, la vente libre de médicaments se fait sans présence de pharmaciens.

Par conséquent, l'information de la potentielle interaction entre les AINS et l'aggravation des symptômes du coronavirus n'a donc pas été communiquée aux patients dans certains cas. De plus, le rapport de l'OMS concluait à un manque de preuves scientifiques. Et comme évoqué précédemment, la FDA n'a pas émis de recommandation similaire à l'ANSM.

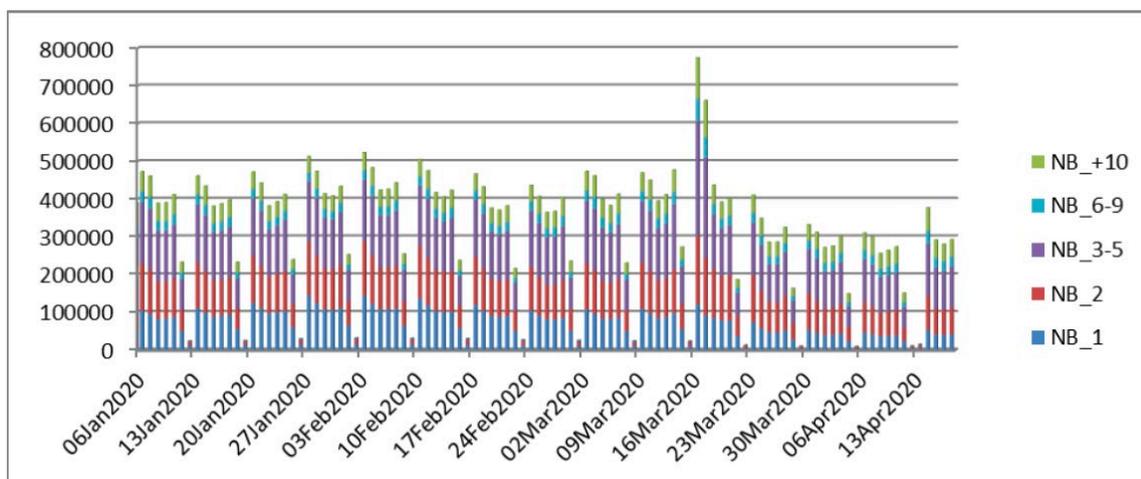
#### **Au niveau Mondial :**

Afin de conclure, sur l'impact que l'épidémie du Covid19 a eu sur le marché des AINS, examinons l'impact mondial sur le marché de l'ibuprofène.

Le marché mondial de l'ibuprofène était évalué à 573 millions en 2019 (38) contre 89 millions de dollars en 2020 (39).

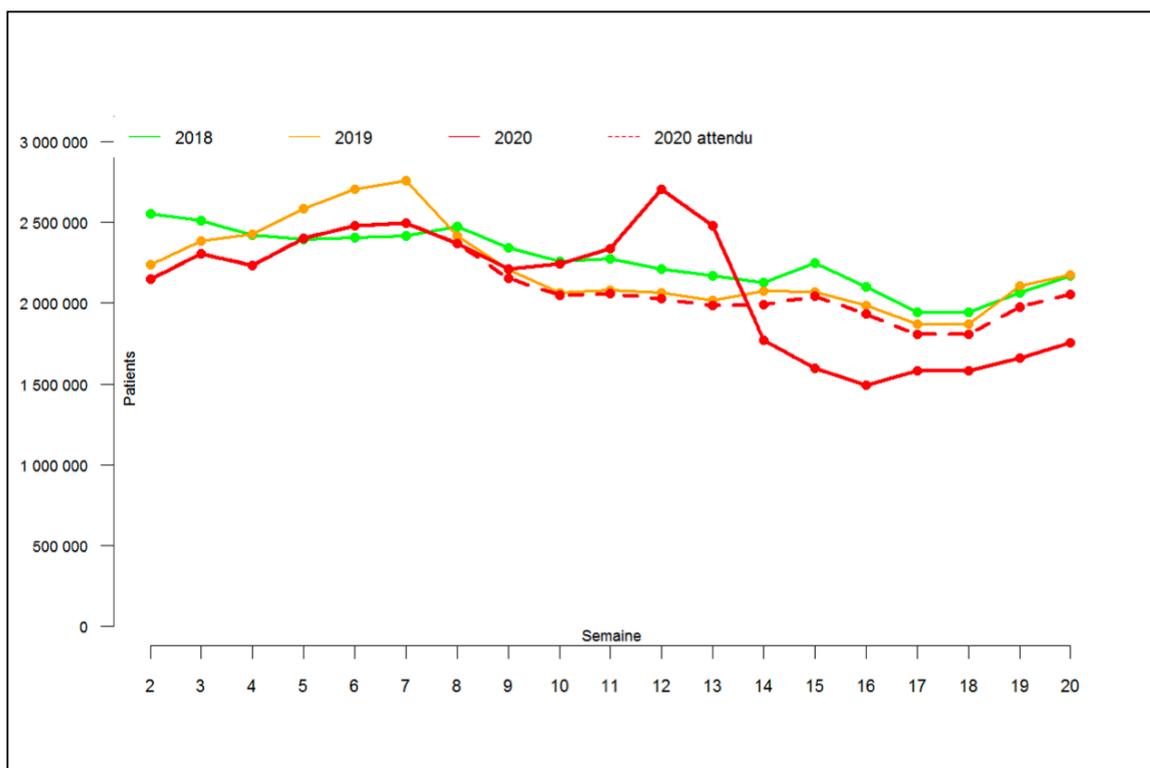
L'année 2020 aura marqué ainsi mondialement la vente d'Ibuprofène.

### 2.2.3. Impact sur le marché du paracétamol en France



**Figure 21 : Nombre de boîtes de paracétamol délivrées sur ordonnance par patients et par jour (40)**

Le pic en mars illustre l'afflux des consommateurs en pharmacie à la suite de l'annonce du confinement, afin de réaliser leur stock de paracétamol. L'ANSM a dû limiter la délivrance à une boîte par patient afin d'éviter le surstockage, et la pénurie de paracétamol.



**Figure 22 : Effectif par semaine des patients ayant eu une délivrance sur ordonnance de paracétamol durant les 20 premières semaines de 2018, 2019 et 2020 (données régime général stricto sensu) (41)**

Ainsi, étant donné que les patients ont réalisé leur stock de paracétamol en mars 2020, les ventes entre mars et avril diminuent car ces derniers ont déjà des boîtes chez eux prêtes à l'emploi, et n'ont pas besoin de renouveler leur stock dans l'immédiat. L'offre était plus élevée que la demande.

Il faudra attendre juillet 2020 pour reprendre une croissance positive, à la suite de l'épuisement des réserves de doliprane chez les patients.

On peut expliquer cette augmentation de délivrance par le remplacement des traitements AINS sous paracétamol ainsi que par la forte consommation de Doliprane chez les personnes atteintes de Covid 19 ou suspectées cas contact.

#### 2.2.4. Baisse de l'automédication en ibuprofène

Des messages d'alerte véhiculés par le gouvernement que nous allons voir par la suite, ont informé le grand public sur le potentiel danger des AINS.

**En France, depuis la fin mars, les ventes d'ibuprofène chutent de 80 % (42).**

Le réflexe du consommateur de demander une boîte d'Ibuprofène à son pharmacien a donc diminué en France. Et même si ce dernier avait continué, le pharmacien aurait recommandé une boîte de doliprane à la place, en rappelant les doutes sur l'implication des AINS sur l'aggravation des symptômes du coronavirus.

Ce rôle du pharmacien en tant que conseiller avant la dispensation est absent dans certains pays où le monopole pharmaceutique est absent et où on peut ainsi trouver des AINS en libre-service dans des circuits de vente autre que pharmacie. Dans ce cas-là, si le patient n'a pas été mis au courant de cette suspicion d'interaction au préalable, il va acheter le produit sans l'avis d'un professionnel de santé.

De plus, l'ANSM est une des seules autorités nationales au monde à vouloir privilégier le paracétamol et encourager l'arrêt des AINS. Ainsi aux USA, où Advil se vend en libre-service, et dans différents points de vente (du fait de l'absence du monopole pharmaceutique) l'impact de cette contre-indication des AINS influe moins sur les ventes après le mois de mars qu'en France.



**Figure 23 : Nombre par quinzaine des délivrances sur ordonnance d’AINS durant les 37 premières semaines de 2018, 2019 et 2020 – comparaison observé sur attendu. La période de confinement entre les semaines 12 et 19 est représentée en bleu. (43)**

Selon le rapport EPI-PHARE (43), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, déconseillés avec la Covid) ont subi un « effondrement » durant l’année 2020 avec une baisse de 7,2 millions de traitements délivrés.

## **2.3. Mesures prises par les acteurs de la sante dans la prise en charge des patients**

### **2.3.1. Impact sur la prise en charge des patients par les professionnels de santé :**

Les professionnels de santé en France, suivant les recommandations de l'ANSM remplacent les traitements de la fièvre et de la douleur par du paracétamol au lieu des AINS.

Le haut conseil de la santé publique recommande d'utiliser du paracétamol au lieu d'un AINS pour une même indication. Cependant, si des AINS étaient prescrits pour une autre indication que la Covid-19, ces derniers seront poursuivis et réévalués par le prescripteur au cours d'un bilan. (44)

De plus, l'ANSM prévient le grand public déjà sous traitement par AINS : « Si vous êtes actuellement traité par anti-inflammatoires ou par corticoïdes, n'arrêtez pas votre traitement et rapprochez-vous de votre médecin si nécessaire. » Ainsi, un patient sous AINS devra consulter son médecin afin de substituer vers un traitement au paracétamol si possible, surtout si ce dernier exprime des symptômes caractéristiques de la Covid-19 (douleur/Fièvre/Contexte d'infection...).

Des sociétés savantes françaises, telles que la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) et la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) ont soutenu les recommandations de l'ANSM en publiant des recommandations.

Dans l'immédiat, la SFAR et la SFETD ont suivi l'ANSM :

- 1 Les patients sous anti-inflammatoires ou autres immunosuppresseurs pour une pathologie chronique ne doivent pas interrompre leur traitement, sauf avis contraire du médecin qui les suit pour cette pathologie (45)
- 2 Le traitement d'une fièvre mal tolérée ou de douleurs dans le cadre du COVID19 ou de toute autre virose respiratoire repose sur le paracétamol,

sans dépasser la dose de 60 mg/kg/jour et de 3 g/jour. Les AINS sont à éviter. (46)

- 3 L'utilisation des AINS en péri-opératoire reste possible, mais doit bénéficier d'une évaluation au cas par cas et doit rester la plus courte possible (2 jours maximum). En cas de parcours ambulatoire, le patient doit être sensibilisé à la nécessité de les stopper immédiatement dès les premiers signes d'infection. (46)
- 4 Les patients doivent être informés des risques et bénéfices de ces traitements et cette évaluation doit être tracée dans le dossier médical du patient. (46)

D'autres thérapies sont testées afin de lutter contre les hyper-inflammations dues au Covid-19, tel que la corticothérapie, réservée aux cas plus sévères. Plus précisément, la dexaméthasone, qui a montré ses preuves chez les patients hospitalisés en service de réanimation (47). Cette molécule a ainsi réduit les admissions en service de réanimation depuis son introduction en 2020.

En médecine générale, les prescripteurs rappelaient à leur patient que l'usage d'AINS pouvait « masquer » ou « aggraver » les symptômes d'une infection Covid-19, durant toute l'année 2020.

Cependant, un an après l'annonce de la pandémie, la plupart des médecins généralistes prescrivaient de nouveau des AINS. (48)

La prolifération des informations par les médias a créé un environnement de panique et de frustration général. Effectivement, certains prescripteurs découvraient les recommandations relatives à la Covid-19, à travers les médias.

Ainsi ces mêmes prescripteurs avaient la sensation d'être délaissés, et non mis au courant des recommandations sur le sujet. Un an après, les prescripteurs ont recommencé à prescrire des AINS, dans un cadre plus contrôlé.

Les pharmaciens ont eu un impact non négligeable. Lors de la dispensation et du conseil des patients en officine, ils se devaient de rappeler l'effet « masqueur » et « aggravant » des AINS sur les symptômes de la Covid-19.

De même que pour les médecins, a été ressenti un manque d'informations « officielles » pour les patients. Les principales sources étaient les médias, les journaux professionnels tels que le quotidien du pharmacien, ou les alertes logiciels.

Cependant, cette classe médicamenteuse étant très prescrite, et très vendue en vente libre, l'exercice officinal en période de crise, et le manque d'information ne permettait pas de rappeler à chaque patient cette contre-indication. Les pharmacies étaient pour la plupart, le point de santé le plus accessible pour les patients, qui confiaient à leur pharmacien leurs inquiétudes, ainsi que leurs questions sur la pandémie.

Un an après, les pharmaciens, tout comme les médecins ont arrêté de déconseiller les AINS (notamment l'Ibuprofène) dans le cadre d'une infection Covid.

Lors d'une interview faite avec un pharmacien d'officine à Paris, on apprend qu'une grande partie des officines avaient commencé à déconseiller les AINS. Puis plus le temps passait, et sans nouvelles des autorités de santé, ces derniers ont arrêté de déconseiller les AINS. D'autant plus que durant la pandémie, des pénuries répétitives de doliprane et de paracétamol en générique, étaient souvent présentes. (49)

### **2.3.2. Les mesures prises par le gouvernement français**

#### **Mise en garde du grand public et des professionnels de santé**

Le ministre de la Santé Olivier Véran, dans un contexte d'épidémie utilise un réseau social public afin de communiquer cette recommandation. Il se basait sur des informations non complètes (qui ont été ensuite démenties par le CHU de Toulouse), et ne faisait pas l'unanimité parmi les autres autorités de santé européennes.

Mais la situation de crise justifie plutôt la prudence qu'il a eu dans ce cas.



**Figure 24 : Tweet du ministre de la Santé Olivier Véran (50)**

Peu à peu, les médias français diffusent l'information (au JT de TF1 par exemple) ; une mise en garde du grand public et des professionnels de santé suivra.

L'information est ensuite démentie par le CHU de Toulouse, qui tient toutefois à rappeler que l'utilisation des AINS doit être utilisée avec précaution, se basant sur les recommandations de l'ANSM d'avril 2019 qui supposent une augmentation des complications en cas de fièvre et d'infections en général. (51)

Comme énoncé précédemment, l'ANSM réalise et publie une expertise sur l'implication des AINS dans la complication des symptômes de la Covid.

La recommandation est d'éviter la prise d'AINS pour des symptômes précoces suspects de COVID-19.

L'ANSM rappelle aux patients et aux professionnels de santé de privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication. (52)

Ainsi, on retient qu'à l'exception de la communication en début de pandémie, les autorités de santé françaises n'ont pas réellement prévenu les professionnels de santé des avancées des recherches bibliographiques ou expérimentales sur le sujet, depuis l'expertise ANSM.

Effectivement, la Haute Autorité de Santé a réintroduit les anti-inflammatoires

non stéroïdiens dans le cadre du traitement de la douleur des patients atteints d'une Covid long, le 10 novembre 2021. (53)

Dans une révision de ces recommandations (54) la HAS ajoute les AINS dans la liste des traitements des douleurs aiguës, nociceptives ou inflammatoires chroniques dues au covid, ainsi qu'aux céphalées de tension.

Pour synthétiser, les autorités de santé françaises ont réagi dans un contexte de crise, et ont par précaution déconseillé l'utilisation d'AINS, suite à des notifications d'effets indésirables et une expertise ANSM.

Sauf que pendant, plus d'un an, les professionnels de santé étaient sans nouvelles informations et se renseignaient par le biais de la littérature ou les médias, des mises à jour de cette situation.

Selon une recherche bibliographique (55), dans cette thèse, une grande majorité des médecins avaient recommencé à prescrire des AINS, un an après. De plus, un sentiment de manque d'information et de culpabilité s'exprimait chez les médecins qui hésitaient à traiter leurs patients par AINS, et les « laissaient souffrir ».

De même que chez les pharmaciens, selon une interview réalisée chez Monsieur Fidanza Roméo, titulaire d'une officine à Paris (disponible en annexe). Les pharmaciens ont reçu par les mêmes moyens que les médecins les recommandations de la HAS, et étaient tout autant laissés sans mise à jour pendant un an.

### **2.3.3. Les mesures prises par l'industrie pharmaceutiques**

#### **Sensibilisation médicale auprès des professionnels de sante**

Les industries pharmaceutiques, étant principalement concernées par cette recommandation, ont dû réagir, afin d'orienter les pratiques de soin et de renseigner sur les récentes études réalisées sur le sujet.

Ainsi comme vu précédemment, les ventes d'AINS ont drastiquement chuté, et ont généré des pertes de revenus considérables pour les entreprises.

Certaines industries pharmaceutiques proposent dans leur portfolio de génériques des AINS, et du paracétamol. Ainsi certaines industries ont compensé leurs pertes grâce à l'augmentation des ventes de paracétamol.

Par exemple, Sanofi, étant fournisseur de paracétamol et d'Ibuprofène a par ailleurs publié un guide rappelant le bon usage du paracétamol, à la suite du rapport de l'expertise ANSM en avril 2020.



**Figure 25 : Les engagements de Sanofi en faveur du bon usage du paracétamol (56)**

Un accompagnement des professionnels de santé dans la prise en charge médicale des patients a été ainsi réalisé par Sanofi, durant ce contexte de crise.

Un second exemple, celui du Nurofen. Il existe une page internet dédiée à cette spécialité d'Ibuprofène. Ainsi, jusqu'à aujourd'hui, le laboratoire a gardé la mention « l'ibuprofène n'est pas recommandé en cas de symptômes évocateurs d'une infection Covid19. Avant de prendre ce médicament, contactez votre pharmacien ou votre médecin. », extrait du Visa n°21/09/60305960/GP/00. (57)

Pour conclure, les industries pharmaceutiques avaient comme devoir éthique de prévenir que les AINS n'étaient pas recommandés lors d'une infection covid. Mais aucune obligation n'était de rigueur, étant donné que les études justifiaient

cette recommandation étaient discutables.

Certaines entreprises ont axé leurs ventes sur le paracétamol ou autres antalgiques non médicamenteux, tel que Sanofi, afin de proposer une offre de soins différente dans le cadre de la douleur.

### **Sensibilisation médicale auprès des patients**

En plus de la mise en garde générale réalisée par le gouvernement et les autorités de Santé, certains laboratoires créent des interfaces sur leur plateforme/site expliquant les données actuelles disponibles sur cette association. Par exemple GSK (Advil) publie régulièrement les conclusions scientifiques validées par des experts, afin que ces messages soient compris par des scientifiques et des consommateurs.

The image shows a screenshot of a website page titled "What You Need to Know" with a light blue background. It features three columns of text, each with an icon above it. The first column has a clipboard icon and text stating that according to current scientific literature and leading health agencies (FDA, WHO, CDC, NHS, EMA), there is no evidence that OTC ibuprofen/Advil makes COVID-19 symptoms worse. The second column has an icon of a pill and text stating that the WHO lists ibuprofen as an essential medicine for treating pain and fever associated with mild COVID-19 symptoms. The third column has a cross-in-a-circle icon and text stating that safety remains GSK's number one priority and they support ongoing scientific pursuit of data that builds upon ibuprofen/Advil's safety profile.

Icon	Text
	According to current scientific literature and leading health agencies including the FDA, WHO, CDC, NHS and EMA, there is no evidence that OTC ibuprofen/Advil makes COVID-19 symptoms worse.
	The World Health Organization (WHO) lists ibuprofen as an essential medicine for treating pain & fever associated with mild COVID-19 symptoms.
	Safety remains GSK's number one priority, and we support the ongoing scientific pursuit of data that builds upon ibuprofen/Advil's safety profile.

**Figure 26 : Contenu de la page du site internet d'Advil indiquant les dernières informations sur les AINS et le covid. (58)**

En conclusion, la majeure partie de la prévention de cette recommandation a été réalisée par les autorités de santé en France (ANSM/ la Société française d'anesthésie réanimation SFAR et de la Société française d'étude et de traitement de la douleur SFETD) et les professionnels de santé.

Les industries pharmaceutiques, ayant une position délicate n'ont pu que suivre les décisions gouvernementales. Les AINS, étant commercialisés par un grand nombre de laboratoires, ceux qui ont réussi à se démarquer étaient ceux qui ont suivi leurs acteurs de soin et leurs consommateurs.

#### 2.3.4. Les recommandations des autres autorités de santé dans le monde

Les préconisations des instances officielles varient selon les pays. Pour l'Agence Européenne de Médecine (59), l'Association Canadienne des Pharmaciens (60) et la Food & Drug Administration (FDA) américaine, les données sont trop insuffisantes pour interdire complètement les AINS (61).

Les services de santé canadiens continuent de recommander les AINS en cas de fièvre chez les patients Covid +, de les utiliser avec « **précaution** » chez les patients âgés de plus de 60 ans. (60)

Le NHS britannique (62) et le NICE (63) reconnaissent la pauvresse de données et publient leurs guidelines en incluant les AINS dans les traitements de la covid-19.

Cependant, et la Direction Générale de la Santé en France, s'ils reconnaissent la pauvreté des données, s'accordent sur le fait de ne plus utiliser les AINS chez les patients COVID + et d'utiliser préférentiellement le paracétamol, après l'annonce du ministre français.

Certains pays européens ne suivent pas les recommandations et l'expertise ANSM. En Espagne, l'Agence espagnole des médicaments et des produits sanitaires (AEMPS) a indiqué dans un communiqué, qu'il n'existe pas de données qui permettraient d'affirmer que les AINS ont la possibilité d'aggraver une infection Covid-19. (64)

De même, le ministère de la Santé portugais réagit également au tweet du ministre de la Santé française en affirmant qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour affirmer cette contrindication. (64)

Ainsi les autorités françaises justifient cette mise en garde par des retours terrains des professionnels de santé, et ont préféré prendre le chemin de la prudence, en rappelant que ce risque quant à la prise d'ibuprofène s'inscrit dans un cadre général d'infection, et n'est pas spécifique au Covid-19, pour lequel les effets doivent encore être démontrés.

De plus, les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament

et des produits de santé, publiée en avril 2019 mettaient déjà en garde sur les risques de complications infectieuses graves liées à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. (65)

Ainsi, les comités scientifiques se divisent en deux en Europe : La France d'un côté, qui, à la suite des retours des professionnels de santé recommande la prise de paracétamol au lieu des AINS ; et de l'autre côté l'Autriche, l'Espagne et le Portugal qui concluent à un manque de preuves pour l'instant.

Cependant, les agences de santé espagnole et portugaise conseillent « l'utilisation du paracétamol pour le traitement symptomatique de la fièvre comme première alternative », notamment après avoir reconnu la possibilité des AINS de masquer les symptômes du covid-19. Cette recommandation disparaîtra 2 mois plus tard et suivra l'avis de l'OMS et de l'EMA. (64)

L'OMS, dans un premier lieu choisit la prudence et conseille de ne pas prendre d'Ibuprofène sans conseil médical en mars 2020, même si elle conclut à un manque de preuves. (66)

En Mai 2020, après la publication de l'expertise de l'ANSM qui rappelle que l'utilisation des AINS reste à éviter en cas d'infection covid, l'organisation va ajouter l'Ibuprofène dans la liste des traitements du Covid-19. L'Agence européenne du médicament (EMA) a également conclu à la même recommandation.

Ainsi, depuis l'été 2020, certaines études se sont intéressées au rôle des AINS dans l'aggravation des symptômes du covid-19, dont une étude danoise, que nous allons voir plus tard, révèle qu'aucun lien n'a été démontré entre la prise d'AINS et la mortalité à 30 jours, les risques d'hospitalisation ou l'admission aux soins intensifs. (67)

Voici des extraits des différents rapports des différentes autorités de santé mondiales :

**EMA : 18/03/2020**

« Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique établissant un lien entre l'ibuprofène et l'aggravation du COVID-19. L'EMA suit de près la situation et examinera toute nouvelle information qui deviendra disponible sur cette question dans le contexte de la pandémie. » (68)

**OMS : 19/04/2020**

« À l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve d'événements indésirables graves [...] chez les patients atteints de COVID-19, à la suite de l'utilisation d'AINS. » (66)

**FDA : 13/03/2020**

« À l'heure actuelle, la FDA n'a pas connaissance de preuves scientifiques reliant l'utilisation des AINS, comme l'ibuprofène, à une aggravation des symptômes du COVID-19. L'agence étudie cette question de manière plus approfondie et communiquera publiquement lorsque plus d'informations seront disponibles. Cependant, toutes les étiquettes d'AINS sur ordonnance préviennent que l'activité pharmacologique des AINS dans la réduction de l'inflammation, et éventuellement de la fièvre, peut diminuer l'utilité des signes diagnostiques dans la détection des infections ». (69)

En résumé, la France se place dans une position particulière en prévention vis-à-vis des AINS.

Cette divergence d'avis s'inscrit dans un contexte de pandémie mondiale, avec des connaissances en constante évolution. Les décisions se font dans un délai court, et dans un contexte d'urgence. Ainsi plusieurs facteurs peuvent influencer les décisions prises par les autorités de santé.

## **2.4. AINS : Souvent cibles en période de pandémie**

### **2.4.1. Révision de l'expertise ANSM :**

En septembre 2020, dans une nouvelle étude danoise, des scientifiques ont cherché à savoir si ces inquiétudes que nous avons à propos des AINS, au début de la pandémie, étaient réellement justifiées. Ils ont ainsi utilisé les registres administratifs et sanitaires danois, en prenant en compte les informations de tous les patients positifs au SARS-CoV-2 du 27 février au 29 avril 2020. (70)

Les registres nationaux danois permettaient l'identification de toutes les personnes qui avaient été testées pour le SRAS-CoV-2 au Danemark et permettaient d'obtenir des données sur la consommation de médicaments d'ordonnance, les antécédents médicaux, la migration, les admissions à l'hôpital et les décès grâce à un lien individuel entre la santé et les décès.

Ainsi, ils ont pu inclure des individus positifs au SRAS-CoV-2 pris en charge dans la communauté, contrairement à d'autres sources de données qui enregistrent principalement les patients hospitalisés. De plus, la population au test SARS-CoV-2 négative a permis de réaliser une analyse de contrôle négatif.

Au total, les données de plus de 9.000 patients, d'une moyenne d'âge de 50 ans ont été incluses.

9236 personnes, positives au SARS-CoV-2, ont été suivies (un total de 705 personnes-années)

Dans l'ensemble, 535 personnes (5,8%) sont décédées dans les 30 jours, 1512 (16%) ont été hospitalisées dans les 14 jours, 290 (3,1%) ont été admises à l'USI, 235 (2,5%) ont reçu une ventilation mécanique et 61 (0,7%) reçu un traitement de remplacement rénal aigu.

Au total, 248 (2,7%) patients avaient reçu une prescription d'AINS dans les 30 jours précédant la date du test. Par rapport aux non-utilisateurs, les utilisateurs d'AINS étaient plus âgés (âge médian 55 contre 49 ans) et plus susceptibles

d'avoir des antécédents de surpoids ou d'obésité diagnostiqués à l'hôpital (13% contre 9%), pour avoir des indications médicales pour l'utilisation d'AINS comme l'arthrose (19% contre 12%) ou la polyarthrite rhumatoïde (7% contre 3%). Après appariement, les covariables étaient bien équilibrées, avec des différentes moyennes standardisées  $\leq 0,1$  (Annexe1). L'utilisation d'opioïdes était fortement associée à l'utilisation d'AINS et à la mortalité à 30 jours, tandis que les maladies cardiovasculaires et la démence étaient négativement associées à l'utilisation d'AINS et positivement associées au décès (Annexe 1).

L'utilisation d'AINS n'était pas associée à une mortalité à 30 jours dans les analyses brutes (non appariées) ou ajustées (appariées) (Annexe 2). Dans les analyses ajustées, le taux de mortalité à 30 jours était de 6,3% (IC à 95% de 3,1% à 9,4%) chez les utilisateurs d'AINS et de 6,1% (IC à 95% de 4,4% à 7,8%) chez les non-utilisateurs, ce qui correspond à un RD (Risk Difference) de 0,1% (IC à 95% -3,5 à 3,7,  $p = 0,95$ ) et un RR (Risque Relatif) de 1,02 (IC à 95% 0,57 à 1,82,  $p = 0,95$ ).

Les auteurs reconnaissent le biais possible : « l'une des principales limites de l'étude, ce sont les erreurs de classification possibles de l'exposition, car toutes les personnes qui reçoivent une prescription d'AINS n'utilisent pas le médicament en continu. » De plus, certains facteurs de confusion résiduels peuvent encore interférer avec les résultats de l'étude.

La principale limite de cette étude est la potentielle erreur de classification des non- utilisateurs d'AINS. Une confusion de sélection de patients est possible. Notamment ceux traités sous AINS dans le cadre des symptômes du covid-19, car au Danemark, il est possible de prescrire des AINS dans le cadre d'un traitement d'une infection au COVID-19 sévère.

Cependant, une mauvaise classification de l'exposition peut encore être présente car les informations sur l'observance, la durée prévue et la dose n'étaient pas

disponibles. Certains patients n'utilisent pas d'AINS en continu après avoir reçu une ordonnance et, par conséquent, certains de ces patients auront été incorrectement classés comme utilisateurs d'AINS au moment du test positif pour le SRAS-CoV-2. Le fait qu'un patient ait une ordonnance pour un AINS peut être un indicateur de la disponibilité des AINS plutôt que de l'utilisation réelle des AINS.

Ainsi « aucune corrélation significative n'est observée entre consommation d'AINS et non-consommation concernant la mortalité à 30 jours, l'hospitalisation, le transfert en unités de soins intensifs, la ventilation mécanique et la thérapie de remplacement rénale à 14 jours. » Les intervalles d'incertitude sont néanmoins assez grands pour chaque variable mais rien ne laisse penser qu'une association existe réellement.

Cette étude, ainsi que d'autres réalisées par des équipes différentes dans d'autres pays, conclut à une absence d'association d'aggravation des symptômes des AINS dans le cadre d'une infection Covid-19.

D'autres études sont venues appuyer cette dernière. Notamment deux études au Royaume-Uni, qui avaient l'avantage d'être réalisées sur un grand échantillon.

La première est une étude de cohorte prospective publiée dans le journal *Lancet*, incluant 72179 patients hospitalisés à la suite d'un SARS-CoV-2 au Royaume-Uni (environ 60 % des patients hospitalisés entre janvier 2020 et août 2020). (71)

L'étude montre que l'utilisation d'AINS n'est pas associée à un besoin supplémentaire d'oxygène et de ventilation invasive ou non invasive.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la prise d'AINS et le nombre d'admissions aux soins intensifs ou le nombre de décès.

Les limites de cette étude étaient le manque de données sur les doses administrées à l'hôpital et les durées de traitement des AINS. Elle ne permettait pas de se positionner avec certitude sur la question.

La seconde est une étude rétrospective (72) publiée le 21 janvier 2021, qui regroupaient les données de 24 millions de patients en Angleterre, collectés au travers de l'Office for National Statistics. Chez les 536423 patients exposés aux AINS dans les 4 derniers mois, aucune différence n'a été observée dans le risque de décès lié à la COVID-19, à la suite de cette exposition.

Cependant, après l'ajustement du modèle de l'étude, un risque plus faible de décès a été observé suite une prise d'AINS chez les patients atteints de pathologies rhumatismales chroniques et atteints de COVID-19, contre les mêmes catégories de patients qui n'utilisaient pas d'AINS dans le cadre de la douleur.

L'avantage de cette étude est que 36% de la population anglaise a été recensée, ainsi qu'un nombre important de variables. Mais cette publication se base sur les prescriptions d'AINS, et il est difficile de quantifier l'observance des patients qui n'ont peut-être pas pris les AINS prescrits, ou inversement ont peut-être pris des AINS en automédication sans prescriptions. Ce biais est moins probable dans la catégorie de patients avec une pathologie rhumatismale chronique, car effectivement ces patients justifient une prise au long cours d'AINS. (73)

Et pour finir, l'HAS, le 10 novembre 2021, réintroduit les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement symptomatique de la douleur et des céphalées dans le cadre d'un Covid-19 (74). Ainsi les AINS peuvent être indiqués, étant donné que les dernières études n'ont pas montré d'augmentation des décès, des hospitalisations, des admissions en unités des soins intensifs, des utilisations de la ventilation non invasive et de l'oxygène ni de survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients ayant pris des AINS chez des patients infectés au Covid-19.

## 2.4.2. Les AINS souvent cibles en temps de pandémie

Cet évènement s'inscrit dans la série de surréaction par la communauté scientifique envers les AINS en période d'épidémie. Durant les précédentes épidémies de virose, les AINS ont fait l'objet de plusieurs signalements aux autorités de pharmacovigilance nationales en France dans le cadre d'aggravation de symptomatologie, selon un communiqué de l'ANSM datant du 18 avril 2019. (75)

Depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'Ibuprofène et 49 complications avec le kétoprofène ont été rapportés (prenant en compte que les cas les plus graves, sans facteurs de risques ni comorbidités).

A l'heure actuelle, aucune certitude n'est émise sur le mécanisme d'action des AINS qui induiraient de telles complications, mais les données *in vitro* suggèrent que ces molécules pourraient augmenter la sévérité des infections. En inhibant la fonction phagocytaire en premier lieu. Ils augmenteraient également la production des cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6. Et pour finir, les AINS inhiberaient l'hydrolase à sérine (FAAH), une enzyme responsable de la dégradation de l'anandamide, qui est un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde (évoqué dans l'aggravation d'une infection bactérienne tel un sepsis). (76)

Ainsi à l'exception de ces 3 hypothèses, l'ANSM ne détient pas de certitude quant à l'interaction des AINS avec l'aggravation de la sévérité d'une infection.

Des modèles animaux se sont intéressés à l'utilisation d'antipyrétiques (acide acétylsalicylique, diclofénac ou paracétamol) dans le traitement de la grippe à Influenza virus. On a retrouvé un risque de mortalité augmenté chez les groupes traités par anti-inflammatoires. En matière de mécanismes physiopathologiques, plusieurs études chez la souris ont montré que la mortalité chez des souris déficitaires en COX-1 était significativement plus élevée que dans le groupe avec déficit en COX-2, dans le cadre d'infections à l'influenza. (77) (78)

Chez l'homme, les fabricants d'Ibuprofène rapportent les événements indésirables tout au long de leur commercialisation. On retient une incidence de

9% d'événements indésirables infectieux urinaires et 19% respiratoires. Selon la monographie de la molécule, des patients recevant de l'ibuprofène à une dose de 400 mg (n1 = 31), 200 mg (n2 = 30) et 100 mg (n3 = 30) aux 4 heures pour 24 heures ont présenté une pneumonie bactérienne avec une incidence de 7%, 3% et 10%, respectivement, en comparaison avec un groupe placebo (n = 28). On n'observe ainsi pas de relation avec la dose car on a plus de pneumonie chez les patients à 100 mg qu'à 400 mg. Ainsi, l'absence de valeur p rapportée ne nous permet pas de conclure à une différence significative. (79)

Malgré les études réalisées par le fabricant, lors des dernières viroses des années 2000, les AINS ont souvent été mis en cause dans l'aggravation du tableau clinique.

Une étude s'est intéressée au risque augmenté d'infections respiratoires chez les personnes utilisant des AINS. C'était une étude multicentrique de type cas-contrôle ayant apparié des enfants de 3 mois à 15 ans souffrant d'infections virales aiguës de divers types – groupées en 3 catégories : infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), des voies respiratoires inférieures et autres. Cette étude a montré que l'utilisation d'AINS a un OR de 2.79 (IC 95% [1.40-5.58]) pour un risque augmenté d'empyème (80)

De même une étude s'est intéressée aux infections de la peau et des tissus mous. Cette étude cas-témoins nichée sur deux cohortes populationnelles suivies entre 1994 et 2005 – l'une avec primo-infection de varicelle et l'autre avec zona a examiné le taux de complications de la peau et des tissus mous en association avec la prise d'AINS. Le rapport de taux de telles complications en association avec l'exposition aux AINS était de 1.6 (IC 95% [1.1-2.4]) (81).

L'utilisation d'AINS a également été étudiée dans le cadre d'infections bactériennes de natures diverses. (82, 83)

Pour conclure, aucune étude ne confirme avec certitude l'implication des AINS dans l'aggravation d'un tableau clinique en cas de d'infection bactérienne ou virale. De plus, le fabricant réalise une veille des effets indésirables et les études fournies dans la monographie n'indiquent aucune corrélation avec ces derniers.

On remarque donc que l'épidémie covid-19 n'est pas la première épidémie qui met en cause les AINS dans une potentielle interaction avec le tableau clinique des patients.

### 3. Discussion :

La majorité des études réalisées sur le sujet ont été produites dans un contexte d'épidémie, ou en laboratoires. Il est important de préciser que la réalisation d'étude dans un tel contexte peut induire à des biais de jugements. On peut conclure à une mise en garde par prudence sans forcément avoir assez de preuves pour l'affirmer, car la situation de crise le justifie. Nous avons pu le constater cette année avec l'expertise ANSM, qui n'a pas fait l'unanimité aux niveaux mondial et européen, et qui est récemment contredite par de nouvelles études qui s'intéressent sur le sujet.

Cette classe médicamenteuse, étant une des plus prescrites et une des plus consommées en automédication, il est ainsi prévisible qu'elle soit en première ligne de toute suspicion d'aggravation d'un tableau clinique en cas d'épidémie.

Il est également intéressant de souligner que malgré la conclusion d'autres autorités de santé telle que l'EMA et l'OMS indiquant un « manque de preuves », l'ANSM resta sur sa décision pendant plus d'un an et continuera de ne pas recommander la prise d'AINS en cas d'infection Covid. Même si toutes les autorités de santé dans le monde appelaient à la prudence, nous avons assisté à une divergence d'avis quant à l'éviction de ces molécules dans le traitement de la douleur des patients. Ces divergences n'étaient pas spécifiques aux AINS. Nous l'avons également retrouvé dans le débat de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. Certaines autorités de santé ont utilisé ces molécules comme traitement du covid-19, sans avoir les données nécessaires d'efficacité et de sécurité, tandis que la France fut opposée à l'utilisation de ces dernières. Ainsi, un manque de communication et de cohérence des autorités mondiales de santé a été observé.

Le grand public, ainsi que les professionnels de santé, en recherche de réponses, ne peuvent qu'exprimer de la confusion et des doutes sur ces recommandations. Un patient français serait-il plus en mesure de suivre les conseils de l'OMS ou bien de l'EMA, en utilisant de l'Ibuprofène en automédication ? Ou bien ceux de l'ANSM, en évitant d'en prendre en cas de symptômes d'infection au covid-19.

Les professionnels de santé ont ressenti un manque de communication suite à cette recommandation et ont dû s'adapter. Ainsi, bien avant la révision de la HAS, les AINS étaient à nouveau prescrits et délivrés aux patients atteints de Covid-19. Un travail de prévention a été réalisé en début de crise, grâce aux médias et aux réseaux sociaux.

Mais cette prévention et cette communication entre les acteurs de la santé ont bien diminué après les premiers mois de la pandémie.

La communauté scientifique reste encore partagée sur l'implication des AINS dans la complication des viroses. Ce débat reviendra souvent, lors des prochaines épidémies ou pandémies impliquant des infections virales ou bactériennes. Il serait judicieux d'approfondir les recherches sur ce sujet, afin de répondre aux hypothèses scientifiques actuelles. Ces recherches seraient également plus pertinentes, si elles n'étaient pas réalisées en période de crise sanitaire.

Les industries pharmaceutiques ont un rôle à jouer. Etant donné le grand nombre de spécialités contenant des AINS sur le marché, et la forte consommation de ces produits par la population, les laboratoires ainsi que les autorités de santé pourraient éventuellement investir dans des études plus détaillées et avec de bonnes conditions méthodologiques, qui alimenteraient les connaissances scientifiques actuelles sur le sujet et éviterait une future situation similaire lors de la prochaine épidémie ou pandémie, tout en s'associant à des autorités locales, afin d'éviter les conflits d'intérêts.

Certaines industries ont également compris que l'offre de soins des molécules de la douleur ne peut pas se baser que sur les AINS. Ainsi, certaines entreprises proposent à présent un large panel de remèdes contre la douleur en OTC (médicamenteux ou non), afin d'avoir un large portfolio Douleur qui ne reposerait pas seulement sur une classe de molécules susceptibles de subir une chute de vente en temps de pandémie. L'arrivée de ces remèdes non médicamenteux s'inscrit dans la tendance actuelle de la population qui privilégie les alternatives naturelles, bio et non médicamenteuses.

Les anti-inflammatoires, étant en vente libre depuis un certain temps, la consommation en automédication était très élevée, et le sera probablement de nouveau. Cette crise a néanmoins eu un impact de sensibilisation non négligeable envers les professionnels de santé, ainsi que les patients, rappelant que l'utilisation de ces molécules doit s'inscrire dans un cadre contrôlé, et que leur usage ne doit pas être abusif.

#### 4. Conclusion

Durant la pandémie, peu de données permettaient de confirmer le lien entre les AINS et les effets indésirables aggravant une infection COVID. Cependant les autorités françaises ont choisi la voie de la prudence, et ont recommandé le paracétamol. Ainsi, les ventes d'Ibuprofène ont drastiquement diminué, au profit de celles du paracétamol.

Les professionnels de santé étaient mobilisés à transmettre cette recommandation, en conseillant d'autres moyens de soulager la douleur et la fièvre. Par conséquent, les industries pharmaceutiques ont davantage privilégié les ventes de leurs produits à base de paracétamol, en rappelant sur leurs sites officiels la recommandation des autorités de santé.

Le contexte s'inscrivait dans une situation de crise dans lequel la gestion et le partage des informations scientifiques restent discutables. Nous avons vu que selon les pays, les recommandations n'étaient pas les mêmes. Durant l'année, des études ont été réalisées sur une plus grande échelle, et d'autres autorités de santé telle que l'EMA et l'OMS ont conclu à un « manque de preuves ». L'ANSM restera sur sa décision pendant plus d'un an et continuera de ne pas recommander la prise d'AINS en cas d'infection Covid.

Les professionnels de santé n'étaient pas informés par l'ANSM et n'avaient pas de mise à jour sur la situation. Six mois après, ils ont ainsi commencé à reconseiller progressivement les AINS dans le cadre d'une infection covid, sans aucun communiqué de l'ANSM.

Cependant cette pandémie aura rappelé les règles de bon usage d'utilisation des AINS chez les patients, et que ces derniers n'étaient pas conseillés lors de viroses du fait de leurs propriétés anti- inflammatoires qui peuvent masquer une infection.

Durant les années à venir, une recherche scientifique appliquée à cette classe thérapeutique doit être accentuée afin d'éviter une situation similaire.

**THÈSE SOUTENUE PAR : YOUNES Mohamed Amine**

**TITRE :**

Quelles conséquences la pandémie Covid-19 a eu sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur, tel que les AINS.

**CONCLUSION :**

Durant la pandémie, peu de données permettaient de confirmer le lien entre les AINS et les effets indésirables aggravant une infection COVID. Cependant les autorités françaises ont choisi la voie de la prudence, et ont recommandé le paracétamol. Ainsi, les ventes d'Ibuprofène ont drastiquement diminué, au profit de celles du paracétamol.

Les professionnels de santé étaient mobilisés à transmettre cette recommandation, en conseillant d'autres moyens de soulager la douleur et la fièvre. Par conséquent, les industries pharmaceutiques ont davantage privilégié les ventes de leurs produits à base de paracétamol, en rappelant sur leurs sites officiels la recommandation des autorités de santé.

Le contexte s'inscrivait dans une situation de crise dans lequel la gestion et le partage des informations scientifiques restent discutables. Nous avons vu que selon les pays, les recommandations n'étaient pas les mêmes. Durant l'année, des études ont été réalisées sur une plus grande échelle, et d'autres autorités de santé telle que l'EMA et l'OMS ont conclu à un « manque de preuves ». L'ANSM restera sur sa décision pendant plus d'un an et continuera de ne pas recommander la prise d'AINS en cas d'infection Covid.

Les professionnels de santé n'étaient pas informés par l'ANSM et n'avaient pas de mise à jour sur la situation. Six mois après, ils ont ainsi commencé à reconseiller progressivement les AINS dans le cadre d'une infection covid, sans aucun communiqué de l'ANSM.

Cependant cette pandémie aura rappelé les règles de bon usage d'utilisation des AINS chez les patients, et que ces derniers n'étaient pas conseillés lors de viroses du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires qui peuvent masquer une infection.

Durant les années à venir, une recherche scientifique appliquée à cette classe thérapeutique doit être accentuée afin d'éviter une situation similaire.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 14/03/23

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

**LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE**

Pr Michel SÈVE

Pour la Prés. déléguée  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SÈVE

MARTINE DELETRAZ DELPORTE

## 5. Annexes :

### Annexe 1 : Caractéristiques de base dans les cohortes non appariées et appariées

Characteristic	Unmatched			Matched		
	NSAID users (n = 248)	Non-users (n = 8,988)	SMD	NSAID users (n = 224)	Non-users (n = 896)	SMD
Age in years, median (IQR)	55 (43–64)	49 (35–63)	0.24	54 (43–64)	54 (41–66)	0.00
Sex male	99 (39.9)	3,793 (42.2)	0.05	90 (40.2)	375 (41.9)	0.03
<b>Prescription drugs*</b>						
Antihypertensive	72 (29.0)	2,221 (24.7)	0.10	62 (27.7)	233 (26.0)	0.04
Antidiabetic drug	26 (10.5)	680 (7.6)	0.10	21 (9.4)	78 (8.7)	0.02
Low-dose aspirin	16 (6.5)	532 (5.9)	0.02	15 (6.7)	47 (5.2)	0.06
Immunosuppressant	(n < 5)	63 (0.7)	0.05	(n < 5)	6 (0.7)	0.07
Opioid	59 (23.8)	950 (10.6)	0.36	46 (20.5)	172 (19.2)	0.03
Z-drug	8 (3.2)	279 (3.1)	0.01	7 (3.1)	28 (3.1)	0.00
Benzodiazepine	10 (4.0)	378 (4.2)	0.01	10 (4.5)	38 (4.2)	0.01
First generation antipsychotic	(n < 5)	58 (0.6)	0.03	(n < 5)	(n < 5)	0.02
Second generation antipsychotic	(n < 5)	224 (2.5)	0.10	(n < 5)	11 (1.2)	0.03
Systemic glucocorticoid	19 (7.7)	431 (4.8)	0.12	15 (6.7)	65 (7.3)	0.02
Inhaled corticosteroid	27 (10.9)	625 (7.0)	0.14	21 (9.4)	92 (10.3)	0.03
<b>Prior diagnoses**</b>						
Asthma	16 (6.5)	613 (6.8)	0.01	13 (5.8)	47 (5.2)	0.02
COPD	11 (4.4)	368 (4.1)	0.02	9 (4.0)	35 (3.9)	0.01
Cardiovascular disease	28 (11.3)	1,238 (13.8)	0.08	23 (10.3)	91 (10.2)	0.00
Ischemic stroke	9 (3.6)	376 (4.2)	0.03	8 (3.6)	30 (3.3)	0.01
Chronic kidney failure	(n < 5)	126 (1.4)	0.11	(n < 5)	(n < 5)	0.06
Liver disease	(n < 5)	125 (1.4)	0.02	(n < 5)	10 (1.1)	0.06
Alcohol-related disorders	5 (2.0)	239 (2.7)	0.04	(n < 5)	12 (1.3)	0.04
Dementia	(n < 5)	154 (1.7)	0.08	(n < 5)	10 (1.1)	0.02
Cancer	21 (8.5)	646 (7.2)	0.05	16 (7.1)	64 (7.1)	0.00
Overweight or obesity	33 (13.3)	765 (8.5)	0.15	29 (12.9)	111 (12.4)	0.02
Hemiplegia and paraplegia	(n < 5)	35 (0.4)	0.00	(n < 5)	(n < 5)	0.02
Osteoarthritis	47 (19.0)	1,054 (11.7)	0.20	37 (16.5)	143 (16.0)	0.02
Rheumatoid arthritis	17 (6.9)	308 (3.4)	0.16	13 (5.8)	51 (5.7)	0.00
Dysmenorrhea	7 (2.8)	62 (0.7)	0.16	(n < 5)	8 (0.9)	0.00

Data are given as number (percent) unless otherwise indicated.

\*Defined as 1 or more prescription fills during the period 365 days to 1 day prior to cohort entry.

\*\*Defined as 1 or more discharge diagnoses assigned up to 1 day prior to cohort entry.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; SMD, standardized mean difference.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308.t001>

Source : LARS C LUND ,KASPER BRUUN K ,M REILEV, S CHRISTENSEN, REIMAR WERNICH THOMSEN,C et al: Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLOS Medicine. 17(9): 2020. e1003308.

**Annexe 2 : Association entre l'utilisation actuelle d'AINS et la mortalité sur 30 jours, l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique et la thérapie rénale de remplacement dans les cohortes correspondant à la propension selon les sous-groupes d'intérêt.**

Outcome	NSAID users		Non-users		Comparison			
	Number of events/ sample size	Risk (%) (95% CI)	Number of events/ sample size	Risk (%) (95% CI)	Risk difference (%) (95% CI)	p- Value	Risk ratio (95% CI)	p- Value
<b>Unmatched cohort</b>								
Death	14/248	5.6 (2.8, 8.5)	521/8,988	5.8 (5.3, 6.3)	-0.2 (-3.1, 2.8)	0.92	0.97 (0.58, 1.63)	0.92
Hospitalization*	56/228	24.6 (19.0, 30.2)	1,456/8,414	17.3 (16.5, 18.1)	7.3 (1.6, 12.9)	0.01	1.42 (1.13, 1.79)	<0.01
ICU admission*	11/247	4.5 (1.9, 7.0)	279/8,956	3.1 (2.8, 3.5)	1.3 (-1.3, 3.9)	0.31	1.43 (0.79, 2.58)	0.23
Mechanical ventilation*	10/248	4.0 (1.6, 6.5)	225/8,970	2.5 (2.2, 2.8)	1.5 (-0.9, 4.0)	0.23	1.61 (0.86, 2.99)	0.13
Renal replacement therapy*	<i>n</i> < 5/248	—**	—**	—**	0.6 (-0.8, 1.9)	0.42	1.87 (0.59, 5.94)	0.29
<b>Matched cohort</b>								
Death	14/224	6.3 (3.1, 9.4)	55/896	6.1 (4.4, 7.8)	0.1 (-3.5, 3.7)	0.95	1.02 (0.57, 1.82)	0.95
Hospitalization*	50/204	24.5 (18.6, 30.4)	175/826	21.2 (18.1, 24.3)	3.3 (-3.4, 10.0)	0.33	1.16 (0.87, 1.53)	0.31
ICU admission*	11/223	4.9 (2.1, 7.8)	42/889	4.7 (3.2, 6.2)	0.2 (-3.0, 3.4)	0.90	1.04 (0.54, 2.02)	0.90
Mechanical ventilation*	10/224	4.5 (1.8, 7.2)	35/891	3.9 (2.5, 5.3)	0.5 (-2.5, 3.6)	0.73	1.14 (0.56, 2.30)	0.72
Renal replacement therapy*	<i>n</i> < 5/224	—**	—**	—**	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.81	0.86 (0.24, 3.09)	0.81

NSAID use was defined as having an NSAID prescription filled within 30 days prior to the date of cohort entry.

\*Patients with a secondary outcome occurring during the exclusion assessment window were excluded, resulting in exclusion of *n* = 594 patients for hospitalization, *n* = 33 for ICU admission, *n* = 18 for mechanical ventilation, and *n* = 6 for renal replacement therapy in unmatched cohorts, and *n* = 90, *n* = 8, *n* = 5, and *n* < 5, respectively, in matched cohorts.

\*\*Censored to preserve anonymity for counts *n* < 5.

ICU, intensive care unit; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308.t002>

Source: LARS C LUND ,KASPER BRUUN K ,M REILEV, S CHRISTENSEN, REIMAR WERNICH THOMSEN,C et al: Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLOS Medicine. 17(9): 2020. e1003308.

**Annexe 3 : Association entre l'utilisation actuelle des AINS et la mortalité à 30 jours, l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique et la thérapie de remplacement rénal dans les cohortes appariées au score de propension selon les sous-groupes d'intérêt.**

Subgroup	Outcome	Risk (%) (95% CI)		Comparison			
		NSAID users	Non-users	Risk difference (%) (95% CI)	p-Value	Risk ratio (95% CI)	p-Value
Age < 65 years	Death	1.2 (-0.4, 2.8)	0.3 (-0.1, 0.7)	0.8 (-0.8, 2.5)	0.31	3.76 (0.53, 26.56)	0.18
	Hospitalization	16.3 (10.6, 21.9)	11.2 (8.5, 13.9)	5.1 (-1.2, 11.3)	0.11	1.45 (0.95, 2.22)	0.08
	ICU admission	1.2 (-0.4, 2.8)	2.5 (1.1, 3.8)	-1.3 (-3.4, 0.8)	0.22	0.47 (0.11, 2.07)	0.43
	Mechanical ventilation	1.2 (-0.4, 2.8)	1.8 (0.7, 3.0)	-0.7 (-2.7, 1.3)	0.50	0.63 (0.14, 2.87)	0.55
	Renal replacement therapy	0.6 (-0.6, 1.7)	1.1 (0.1, 2.1)	-0.5 (-2.0, 1.0)	0.52	0.54 (0.06, 4.67)	0.57
Age 65+ years	Death	23.5 (11.8, 35.3)	21.6 (16.0, 27.3)	1.9 (-11.1, 14.9)	0.77	1.09 (0.62, 1.91)	0.77
	Hospitalization	60.5 (44.8, 76.3)	54.2 (46.0, 62.3)	6.4 (-11.2, 23.9)	0.48	1.12 (0.83, 1.51)	0.47
	ICU admission	18.0 (7.2, 28.8)	10.9 (6.6, 15.2)	7.1 (-4.4, 18.6)	0.22	1.65 (0.81, 3.37)	0.17
	Mechanical ventilation	15.7 (5.6, 25.8)	9.5 (5.5, 13.6)	6.1 (-4.6, 16.9)	0.26	1.64 (0.76, 3.53)	0.20
	Renal replacement therapy	3.9 (-1.5, 9.3)	2.9 (0.5, 5.2)	1.1 (-4.8, 6.9)	0.72	1.37 (0.28, 6.73)	0.70
Female	Death	4.5 (1.0, 8.0)	4.8 (2.8, 6.8)	-0.3 (-4.4, 3.7)	0.88	0.93 (0.38, 2.27)	0.88
	Hospitalization	21.7 (14.6, 28.8)	14.0 (10.5, 17.4)	7.7 (-0.2, 15.6)	0.05	1.55 (1.03, 2.34)	0.03
	ICU admission	1.5 (-0.6, 3.6)	1.3 (0.4, 2.3)	0.1 (-2.1, 2.4)	0.90	1.11 (0.23, 5.29)	0.90
	Mechanical ventilation	1.5 (-0.6, 3.6)	0.6 (-0.1, 1.2)	0.9 (-1.2, 3.1)	0.41	2.59 (0.44, 15.36)	0.30
	Renal replacement therapy	—	0.8 (0.0, 1.5)	—	—	—	—
Male	Death	8.9 (3.0, 14.8)	8.0 (5.1, 10.9)	0.9 (-5.7, 7.5)	0.79	1.11 (0.52, 2.37)	0.79
	Hospitalization	29.3 (19.0, 39.7)	31.9 (26.3, 37.5)	-2.6 (-14.3, 9.2)	0.67	0.92 (0.62, 1.36)	0.67
	ICU admission	10.1 (3.8, 16.4)	9.5 (6.2, 12.8)	0.6 (-6.5, 7.7)	0.86	1.07 (0.52, 2.17)	0.86
	Mechanical ventilation	8.9 (3.0, 14.8)	8.6 (5.4, 11.8)	0.3 (-6.4, 7.0)	0.94	1.03 (0.48, 2.20)	0.94
	Renal replacement therapy	3.3 (-0.4, 7.1)	2.7 (0.6, 4.7)	0.7 (-3.6, 4.9)	0.76	1.25 (0.32, 4.83)	0.75
No history of cardiovascular disease	Death	4.5 (1.6, 7.3)	3.5 (2.2, 4.8)	1.0 (-2.1, 4.1)	0.53	1.29 (0.62, 2.69)	0.50
	Hospitalization	23.9 (17.8, 30.1)	19.3 (16.2, 22.5)	4.6 (-2.3, 11.5)	0.19	1.24 (0.91, 1.68)	0.17
	ICU admission	4.5 (1.6, 7.3)	4.1 (2.6, 5.7)	0.4 (-2.9, 3.6)	0.83	1.09 (0.52, 2.28)	0.83
	Mechanical ventilation	4.0 (1.3, 6.7)	3.5 (2.1, 4.9)	0.5 (-2.6, 3.6)	0.75	1.14 (0.51, 2.52)	0.75
	Renal replacement therapy	1.0 (-0.4, 2.4)	1.2 (0.3, 2.2)	-0.2 (-1.9, 1.4)	0.77	0.80 (0.16, 3.90)	0.78
History of cardiovascular disease	Death	21.7 (4.5, 39.0)	29.7 (19.0, 40.4)	-7.9 (-28.0, 12.1)	0.44	0.73 (0.31, 1.73)	0.48
	Hospitalization	31.3 (7.8, 54.7)	42.4 (29.2, 55.7)	-11.2 (-37.6, 15.2)	0.41	0.74 (0.33, 1.63)	0.45
	ICU admission	9.1 (-3.2, 21.4)	10.2 (3.8, 16.7)	-1.1 (-14.8, 12.5)	0.87	0.89 (0.20, 3.86)	0.88
	Mechanical ventilation	8.7 (-3.1, 20.5)	7.9 (2.2, 13.5)	0.8 (-12.1, 13.7)	0.90	1.11 (0.24, 5.02)	0.90
	Renal replacement therapy	4.3 (-4.2, 12.9)	4.4 (0.1, 8.7)	-0.1 (-9.5, 9.3)	0.98	0.98 (0.11, 8.44)	0.98
Not healthcare professional	Death	7.0 (3.3, 10.7)	8.0 (5.7, 10.2)	-0.9 (-5.3, 3.4)	0.67	0.88 (0.49, 1.60)	0.68
	Hospitalization	27.9 (21.0, 34.7)	26.4 (22.5, 30.4)	1.4 (-6.5, 9.3)	0.72	1.05 (0.79, 1.41)	0.72
	ICU admission	5.4 (2.2, 8.7)	6.1 (4.1, 8.1)	-0.7 (-4.5, 3.1)	0.73	0.89 (0.45, 1.76)	0.73
	Mechanical ventilation	4.9 (1.8, 8.0)	5.1 (3.2, 6.9)	-0.2 (-3.8, 3.4)	0.92	0.96 (0.46, 2.00)	0.92
	Renal replacement therapy	1.1 (-0.4, 2.6)	2.1 (0.8, 3.4)	-1.0 (-3.0, 1.0)	0.32	0.52 (0.12, 2.37)	0.40

NSAID use was defined as a filled prescription within 30 days prior to the date of cohort entry.  
ICU, intensive care unit; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308.t003>

Source: LARS C LUND, KASPER BRUUN K, M REILEV, S CHRISTENSEN, REIMAR WERNICH THOMSEN, C et al: Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLOS Medicine. 17(9): 2020. e1003308.

**Annexe 4 : Association entre l'utilisation actuelle des AINS et la mortalité à S30 jours, l'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique et la thérapie de remplacement rénal dans des cohortes inégalées et avec un score de propension apparié d'individus qui ont été testés négatifs pour le SRAS-CoV-2.**

Outcome	NSAID users		Non-users		Comparison			
	Number of events/ sample size	Risk (%) (95% CI)	Number of events/ sample size	Risk (%) (95% CI)	Risk difference (%) (95% CI)	p-Value	Risk ratio (95% CI)	p-Value
<b>Unmatched cohort</b>								
Death	78/5,574	1.4 (1.1, 1.7)	2,830/195,840	1.4 (1.4, 1.5)	-0.0 (-0.4, 0.3)	0.77	0.97 (0.77, 1.21)	0.078
Hospitalization*	757/5,091	14.9 (13.9, 15.8)	18,543/186,479	9.9 (9.8, 10.1)	4.9 (3.9, 5.9)	<0.001	1.50 (1.40, 1.60)	<0.001
ICU admission*	63/5,547	1.1 (0.9, 1.4)	1,247/195,332	0.6 (0.6, 0.7)	0.5 (0.2, 0.8)	<0.01	1.78 (1.38, 2.29)	<0.001
Mechanical ventilation*	38/5,558	0.7 (0.5, 0.9)	698/195,582	0.4 (0.3, 0.4)	0.3 (0.1, 0.5)	<0.01	1.92 (1.38, 2.65)	<0.001
Renal replacement therapy*	7/5,573	0.1 (0.0, 0.2)	166/195,754	0.1 (0.1, 0.1)	0.0 (-0.1, 0.1)	0.39	1.48 (0.70, 3.15)	0.31
<b>Matched cohort</b>								
Death	61/5,018	1.2 (0.9, 1.5)	382/20,072	1.9 (1.7, 2.1)	-0.7 (-1.1, -0.3)	<0.001	0.64 (0.49, 0.84)	<0.01
Hospitalization*	651/4,613	14.1 (13.1, 15.1)	2,261/18,892	12.0 (11.4, 12.5)	2.1 (1.0, 3.3)	<0.001	1.18 (1.08, 1.28)	<0.001
ICU admission*	50/4,992	1.0 (0.7, 1.3)	144/20,024	0.7 (0.6, 0.9)	0.3 (-0.0, 0.6)	0.07	1.39 (1.00, 1.95)	0.05
Mechanical ventilation*	29/5,003	0.6 (0.4, 0.8)	95/20,050	0.5 (0.4, 0.6)	0.1 (-0.1, 0.3)	0.38	1.22 (0.79, 1.89)	0.36
Renal replacement therapy*	6/5,017	0.1 (0.0, 0.2)	16/20,060	0.1 (0.0, 0.1)	0.0 (-0.1, 0.1)	0.45	1.50 (0.58, 3.89)	0.41

NSAID use was defined as a filled prescription within 30 days prior to the date of cohort entry.

\*Patients with a secondary outcome occurring during the exclusion assessment window were excluded, resulting in exclusion of  $n = 9,844$  patients for hospitalization,  $n = 535$  for ICU admission,  $n = 274$  for mechanical ventilation, and  $n = 87$  for renal replacement therapy in unmatched cohorts, and  $n = 1,585$ , 74, 37, and 13, respectively, in matched cohorts.

ICU, intensive care unit; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308.t004>

Source: LARS C LUND ,KASPER BRUUN K ,M REILEV, S CHRISTENSEN, REIMAR WERNICH THOMSEN,C et al: Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLOS Medicine. 17(9): 2020. e1003308.

## Annexe 5 :

### Interview réalisée auprès d'un pharmacien d'officine :

**M. Roméo Fidanza, Pharmacien titulaire à Paris, 15<sup>ème</sup> arrondissement.**

**02 /07/2022**

- Bonjour Docteur Fidanza, comment allez-vous ?
  
- Plutôt bien. Débordé par les vaccinations covid, mais ça va.
  
- Dans le cadre de ma thèse, j'ai quelques questions à vous poser au sujet de la délivrance en officine des AINS durant la pandémie covid. **Étiez-vous au courant que les AINS étaient déconseillés lors d'une infection Covid ?**
  
- Oui ! Évidemment. Comme beaucoup de mes confrères, on a eu cette information dans des conditions de crises, par des sources officielles et par les médias qui avaient relayé l'information avant même les autorités de santé.
  
- **Comment était la réponse des patients ?**
  
- Une petite partie de nos patients en avait déjà entendu parler dans les médias, mais la majorité ignorait cette mise en garde. Nous étions dans un contexte où l'accessibilité aux tests antigéniques n'était pas facile. Dès qu'un patient avait une toux et de la fièvre, on avait une suspicion de covid. Et dans ce cas-là, on ne délivrait que du paracétamol. On expliquait aux patients, que c'était déconseillé et que la prise d'AINS, notamment l'ibuprofène en vente libre, pouvait aggraver les symptômes du covid.
  
- **Avez-vous remarqué un changement dans les prescriptions des médecins du quartier ?**
  
- On a remarqué une baisse de prescription d'AINS, pour les douleurs faibles à modérées, comme l'ibuprofène. Les AINS utilisés pour des indications précises, je n'ai pas vu de différence : comme le piroxicam. Il n'est pas judicieux, voire dangereux d'arrêter les traitements comme l'acide acétylsalicylique par exemple.
  
- **Avez-vous suspendu ou diminué vos conseils d'Ibuprofène à des patients en vente libre ?**
  
- Au début de la pandémie, oui. Mais au fur et à mesure que le confinement avançait, on n'avait pas de mise à jour sur la situation et en plus on a connu des ruptures de doliprane.
  
- **Vous avez donc reconseillé l'ibuprofène en officine à la suite du manque de données sur cette supposée mise en garde ?**

- On s'est limités aux conseils concernant les douloureux et/ou inflammatoires sans suspicion évidente de Covid
  
- **Avez-vous vu qu'aujourd'hui cette mise en garde a été retirée, et que dans certains pays elle n'était pas en rigueur ?**
  
- Oui, j'ai vu. On s'est sentis plus à l'aise pour conseiller l'ibuprofène dans les cas où les symptômes douloureux résistaient au paracétamol.
  
- 
  
- **Pensez-vous que cette mise en garde a rappelé aux professionnels de la santé et aux patients que les AINS sont des molécules qui peuvent être dangereuses ?**
  
- Oui certainement. Mais je ne suis pas sûr que le message soit aussi clair auprès du grand public d'où l'importance du conseil des Pharmaciens qui doit à chaque fois rappeler les conditions du bon usage de l'ibuprofène.
  
- Je vois. Merci pour vos réponses Dr Fidanza. **Est-ce que je peux intégrer notre interview en annexe dans ma thèse ?**
  
- Bien sûr, et bon courage.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

- 1 OUR WORLD IN DATA. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. 2022. [consulté le 21 janv 2022]  
<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
- 2 DATA GOUV. Taux de décès dû au coronavirus par pays dans le monde au 13 janvier 2022. 2022 [consulté le 21 janv 2022]  
<https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/taux-de-deces-du-au-coronavirus-par-pays-dans-le-monde-au-13-janvier-2022/>
- 3 VIDAL. AINS (TRAITEMENT PAR). 2019. [consulté le 23 janv 2021]  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ains-traitement-par-4022.html#prise-en-charge>
- 4 AMELI. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2022. [consulté le 14 avril 2022] <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/utiliser-anti-inflammatoires>
- 5 ANSM, Bon usage du paracétamol et des AINS. 2021. [consulté le 14 avril 2022]  
<https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces>
- 6 Gungormez Ertugrul. [Évaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé]. Paris, France : université paris Diderot ; 2015
- 7 CAPET C. BENTOT C, DRUESNE L. CHASSAGNE PH. DOUCET. Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé J, La revue de Gériatrie. Tome 26, 2001 : 379- 384
- 8 BIOGARAN. Automédication: Quel est le comportement des français ? 2021. [consulté le 20 avril 2022] <https://biogaran.fr/dossier-sante/automedication-quel->

- 9 Leem. Les médicaments d'automédication sont-ils des médicaments comme les autres ? [Consulté le 12/11/2022]. <https://www.leem.org/100-questions/les-medicaments-d-automedication-sont-ils-des-medicaments-comme-les-autres>
- 10 NERES. Actualisation de la synthèse et de l'analyse de NèreS sur les données scientifiques COVID-19 / AINS. 2021. [consulté le 16 avril 2022] <https://neres.fr/etudes/>
- 11 Dr O'HAYON N. Antalgiques en automédication: quels sont les risques? Rev Med Suisse. 6. 2010. 1338-41.
- 12 Naïm, R., O., Escher, M. (2010), Antalgiques en automédication : quels sont les risques ?, Rev Med Suisse, -4, no. 255, 1338–1341.
- 13 UPSA, PubTélé. « Publicité de 25s pour le médicament Dafalgan Caps 1000 mg gélule UPSA "fièvre et douleur d'intensité légère à modéré" juillet 2020 » Youtube, 0 :0 :25. 13/07/2020. <https://www.youtube.com/watch?v=pe9jWzKoqjE>
- 14 Nurofen, PubTélé, « Publicité médicament NurofenFlash 400 mg, pour vous soulager efficacement » YouTube, 0 :0 :20., janvier 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=eRuqzx6CD4E>
- 15 SHOP PHARMACIE. Ibuprofène Mylan Conseil 400 mg. Juillet 2020. <https://www.shop-pharmacie.fr/medicaments/F10060236/ibuprofene-mylan-conseil-400-mg.htm>
- 16 MAUCHAUFFEE Alice. [Perception des risques liés à l'automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens]. Lyon, France : Université Claude Benard Lyon 1 ; 2015
- 17 ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Ansmsante.fr ; 2014. 35. [https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/06/ANSM\\_Analyse-Ventes-](https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/06/ANSM_Analyse-Ventes-)

- 18 Theiler, R., Dudler, J. (2013), Traitement médicamenteux de la douleur en Suisse, ou quand l'émotion l'emporte sur la raison, Rev Med Suisse, -1, no. 401. Volume 9. 1846–1853.
- 19 Centre régional de pharmacovigilance de Tours et de Marseille. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et AINS. ANSM. 2020. 14
- 20 ANSM. Dispositif renforcé de Pharmacovigilance ; 2020 [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)
- 21 CRPV de Tours et CRPV de Marseille. Rapport d'expertise - Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique Internet. 2019. 81. [https://document.sfdermato.org/groupe/centre-de-preuves/Rapport-PV-AINS\\_Tours-Marseille\\_2019.pdf](https://document.sfdermato.org/groupe/centre-de-preuves/Rapport-PV-AINS_Tours-Marseille_2019.pdf)
- 22 Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014;510(7503):92- 101. doi:10.1038/nature13479
- 23 Voiriot G, Chalumeau M, Messika J, Basille D, Philippe B, Ricard J-D, et al. Risques associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la pneumonie. Rev Mal Respir. 2018 Apr;35(4):430–40.
- 24 INSERM. Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions. 2020. [consulté le 21 janv 2022] <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions/>
- 25 INSERM. Covid-19 : mieux décrire la protéine Spike pour améliorer le diagnostic et les perspectives vaccinales. 2020. [consulté le 21 janv 2022]

<https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-mieux-decrire-proteine-spike-pour-ameliorer-diagnostic-et-perspectives-vaccinales/>

- 26 Li, Wenhui 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* vol. 426,6965 (2003): 450-4.
- 27 Qiao, Kangjian, Imam Abidi, S. H., Liu, H., Zhang, H., Chakraborty, S. et al. “Engineering lipid overproduction in the oleaginous yeast *Yarrowia lipolytica*.” *Metabolic engineering* vol. 29 (2015): 56-65.
- 28 Chunfeng Li, Xingliang Zhu, Xue Ji, Natalie Quanquin, Yong-Qiang Deng, Min Tian, Roghiyh Aliyari, Xiangyang Zuo, Ling Yuan, Shabbir Khan Afridi, Xiao-Feng Li, et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. *EBioMedicine*. Volume 24. 2017. Pages 189-194
- 29 Wang, J.; Luo, Q.; Chen, R.; Chen, T.; Li, J. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. *Preprints 2020*, 2020030078 (doi: 10.20944/preprints202003.0078.v1).
- 30 Chen, J.; Jiang, Q.; Xia, X.; Liu, K.; Yu, Z.; Tao, W.; Gong, W.; Han, J.J. Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. *Preprints 2020*, 2020030191
- 31 Centre régional de Pharmacovigilance de Tours et de Marseilles. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et COVID-19 ; 2020 ; 14. [https://archiveansm.integra.fr/content/download/179507/2346415/version/1/file/20200710\\_COVID\\_AINS\\_Expertise-Pharmacovigilance.pdf](https://archiveansm.integra.fr/content/download/179507/2346415/version/1/file/20200710_COVID_AINS_Expertise-Pharmacovigilance.pdf)
- 32 Mélanie Maziere, *Le Quotidien du Pharmacien*, L'ANSM limite la délivrance de paracétamol. [En ligne Mars 2020], [Consulté Décembre 2021]. <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/lansm-limite-la-delivrance-de-paracetamol>

- 33 ANSM, Paracétamol et risque pour le foie : un message d’alerte ajouté sur les boîtes de médicament – Communiqué [En ligne janvier 2021], [Consulté décembre 2021]
- 34 Rapport EPI-PHARE Usage des médicaments de ville en France durant l’épidémie de Covid-19 – point de situation après 5 semaines de confinement ; 2020. 218 p
- 35 Rapport EPI-PHARE Usage des médicaments de ville en France durant l’épidémie de Covid-19 – – Rapport 4 2020. 383 p
- 36 Source EPI-PHARE Usage des médicaments de ville en France durant l’épidémie de Covid-19 – Rapport 2 . 2020. 312p
- 37 ClinCalc ; Ibuprofen, Drug Usage Statistics, United States, 2013 – 2020. 2020. <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Ibuprofen>
- 38 Beroe. Global Ibuprofen Market Size to Grow at 2-3 Percent CAGR by 2023, Says Beroe Inc ; 2020. <https://www.beroeinc.com/press/global-ibuprofen-market-size-grow-2-3-percent-cagr-2023-beroeinc/>
- 39 MarketResearch.biz. Ibuprofen Market Forecast, Trend Analysis & Competition Tracking - Global Industry Insights 2015 To 2031. 2022. <https://marketresearch.biz/report/ibuprofen-market/>
- 40 Rapport EPI-PHARE Usage des médicaments de ville en France durant l’épidémie de Covid-19 – point de situation après 5 semaines de confinement. Rapport 2 ; 2020. 218p
- 41 EPI-PHARE ; Usage des médicaments de ville en France durant l’épidémie de Covid-19 – Rapport 3 ; 2020. 312p
- 42 Le Temps. Ibuprofène en cas de covid: où en sommes-nous? [en ligne 28 octobre 2020]. [cité décembre 2022]. <https://www.letemps.ch/sciences/sante/ibuprofene->

- 43 EPI-PHARE. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation jusqu'au 13 septembre 2020. Internet ; 2020. 383. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-rapport4/>
- 44 Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 2020. 291p. [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20200723\\_corsar\\_covactdelapriencha.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20200723_corsar_covactdelapriencha.pdf).
- 45 SFAR. Recommandations SFAR / SFETD sur les AINS. Internet ; 2020. 2. <https://sfar.org/download/recommandations-sfar-sfefd-sur-les-ains/>
- 46 SFETD. Recommandations SFAR / SFETD sur les AINS. Internet ; 2020. 2. <https://sfar.org/download/recommandations-sfar-sfefd-sur-les-ains>
- 47 Roy, L. (2022, août 16). Prise en charge des formes sévères de Covid-19 : une méta-analyse incluant l'étude CAPE-COVID plaide en faveur de la corticothérapie. Salle de presse de l'Inserm. <https://presse.inserm.fr/prise-en-charge-des-formes-severes-de-covid-19-une-meta-analyse-incluant-letude-cape-covid-plaide-en-faveur-de-la-corticotherapie/40677/>
- 48 Fabien FAUCON. Étude qualitative auprès des médecins généralistes du havre : ressentis durant la crise sanitaire du covid-19. Rouen, France. Université de Rouen. 2020.
- 49 France TV info. Pénurie de médicaments : l'épidémie de Covid-19 en Chine met à mal le marché français. [en ligne en décembre 2022] [consulté en janvier 2023] [https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/penurie-de-medicaments-l-epidemie-de-covid-19-en-chine-met-a-mal-le-marche-francais\\_5570244.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/penurie-de-medicaments-l-epidemie-de-covid-19-en-chine-met-a-mal-le-marche-francais_5570244.html)

- 50 Olivier V éran. 14 Mars 2020.  
<https://twitter.com/olivierveran/status/1238776545398923264>
- 51 Décodeurs, L. (2020, 16 mars). Le CHU de Toulouse dément une rumeur évoquant « quatre cas graves de coronavirus » touchant des jeunes. Le Monde.fr. [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/03/16/le-chu-de-toulouse-dement-une-information-concernant-quatre-cas-graves-de-coronavirus\\_6033248\\_4355770.html](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/03/16/le-chu-de-toulouse-dement-une-information-concernant-quatre-cas-graves-de-coronavirus_6033248_4355770.html)
- 52 ANSM - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM. [en ligne en décembre 2020] [consulté en janvier 2022]. <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
- 53 Le Quotidien du Médecin. Les AINS réhabilités dans le Covid long par la HAS. [en ligne en janvier 2022] [consulté en février 2022]. <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/infectiologie/les-ains-rehabilites-dans-le-covid-long-par-la-has>
- 54 HAS. Les douleurs au cours des symptômes prolongés de la Covid-19. Internet; 2022. 4. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/fiche\\_douleurs.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/fiche_douleurs.pdf)
- 55 Ingrid LEPAGE. COVID-19 et AINS, quelle évolution des pratiques pour les médecins généralistes des Alpes-Maritimes ? Nice, France. Université Côte d'Azur. 2021.
- 56 SANOFI. Les engagements de Sanofi en faveur du bon usage du paracétamol. 2020 . [consulté le 15 octobre 2021]. [https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/Newsroom/communiques-et-dossiers-de-presse/2020/SANOFI\\_bon-usage-paracetamol\\_DP\\_A4\\_GP](https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/Newsroom/communiques-et-dossiers-de-presse/2020/SANOFI_bon-usage-paracetamol_DP_A4_GP).
- 57 Nurofen. Conseils sur la Douleur. [en ligne en 2020] [consulté en 2021]. <https://www.nurofen.fr/resultats-de-la-recherche/?query=covid>

- 58 Advil. Doctors and scientists agree that COVID-19 patients can use ibuprofen/Advil to treat pain and reduce fever. 2021. <https://www.advil.com/coronavirus/>
- 59 EMA. EMA gives advice use on NSAID. 2020. [consulté le 15 octobre 2021]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
- 60 Association des pharmaciens du Canada. Usage des AINS chez les patients atteints de la COVID-19 : que disent les données probantes ? 2020. 2p. [https://www.pharmacists.ca/cpha-fr/assets/File/representation/CPhA%20Statement\\_NSAIDs\\_FR-FINAL.pdf](https://www.pharmacists.ca/cpha-fr/assets/File/representation/CPhA%20Statement_NSAIDs_FR-FINAL.pdf).
- 61 FDA. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. 2020. [consulté le 15 octobre 2021]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>
- 62 NHS. Coronavirus » Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in people with or at risk of COVID-19 (RPS2001). [En ligne en 2020] [consulté en 2021]. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/c0211-acute-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-in-people-with-or-at-risk-of-covid-19-rps2001/>
- 63 NICE. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19 ; 2020. 4p. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/resources/covid19-rapid-evidence-summary-acute-use-of-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-for-people-with-or-at-risk-of-covid19-pdf-1158174128581>
- 64 Pezet, J. Liberation. Covid-19 : Pourquoi plusieurs pays européens contredisent-ils la mise en garde d'Olivier Véran contre l'ibuprofène ? [En ligne en 2020] [consulté en 2021]. <https://www.liberation.fr/checknews/2020/03/17/covid19-pourquoi-plusieurs-pays-europeens-contredisent-la-mise-en-garde-d-olivier-veran-contre-l->

- 65 Société Française de Médecine d'Urgence – SFMU : Complications infectieuses graves avec les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens. [En ligne en avril 2019] [consulté en 2021]. [https://www.sfmou.org/fr/vie-professionnelle/outils-professionnels/alertes-sanitaires/complications-infectieuses-graves-avec-les-anti-inflammatoires-non-steroidiens/ale\\_id/190](https://www.sfmou.org/fr/vie-professionnelle/outils-professionnels/alertes-sanitaires/complications-infectieuses-graves-avec-les-anti-inflammatoires-non-steroidiens/ale_id/190)
- 66 OMS. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 Scientific brief 19. 2020 [consulté le 15 octobre 2021]. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
- 67 L'Indépendant. Covid-19 - Comment les anti-inflammatoires ont été, à tort, déclarés dangereux au début de l'épidémie. [En ligne en septembre 2020] [consulté en 2021]. <https://www.lindependant.fr/2020/09/14/covid-19-comment-les-anti-inflammatoires-ont-ete-a-tort-declares-dangereux-au-debut-de-lepidemie-9070121.php>
- 68 EMA. EMA gives advice use on NSAI. 2020. [consulté le 15 octobre 2021]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
- 69 FDA. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. 2020. [consulté le 15 octobre 2021]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>
- 70 LARS C LUND ,KASPER BRUUN K ,M REILEV, S CHRISTENSEN, REIMAR WERNICH THOMSEN,C et al: Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLOS Medicine. 17(9): 2020. e1003308.

- 71 Nicholas Moore · Pauline Bosco-Levy · Nicolas Thurin · Patrick Blin · Cécile Droz-Perroteau, NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis, *Drug Safety* (2021) 44:929–938. /doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5
- 72 Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, AlswaidanL, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):253–68.
- 73 Wong AYS, MacKenna B, Morton CE, 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;80:943–951. doi. org/10. 1136/ annrh eumdis-2020- 219517.
- 74 Le Quotidien du Médecin. Les AINS réhabilités dans le Covid long par la HAS. [En ligne en janvier 2022] [consulté en février 2022]. . <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/infectiologie/les-ains-rehabilites-dans-le-covid-long-par-la-has>
- 75 ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et complications infectieuses graves. 2020. <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>
- 76 A. Le Brun, J. Terrier, A. Lingenberg, L. Bovet. AINS et COVID-19 : évaluation pharmacologique. Hôpitaux universitaires de Genève. 8 ; <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/ains-et-covid-19.pdf>
- 77 Carey MA, Bradbury JA, Reboloso YD, Graves JP, Zeldin DC, Germolec DR. Pharmacologic inhibition of COX-1 and COX-2 in influenza A viral infection in mice. *PloS ONE.* 15 juill 2010;5(7):e11610
- 78 Carey ma, bradbury ja, Seubert jm, Langenbach r, Zeldin dc, Germolec dr. “Contrasting effects of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 deficiency on the

host response to influenza A viral infection.” *J Immunol*;175(10):6878-84. 2005.

- 79 Home- MICROMEDEX. [Internet] [cité 4 février 2020]. Disponible sur : <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
- 80 Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ, Delacourt C, Ligier C, Watier L, Guillemot D; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. Août 2016; 175:47-53.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.025. Epub Juin 2016 . PMID: 27339249; PMCID: PMC7094675.
- 81 Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol*. Février 2008 ;65(2):203-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jun;69(6):722. PMID: 18251759; PMCID: PMC2291221.
- 82 Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2011;139(2):387- 394. doi:10.1378/chest.09-3102
- 83 Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulisianis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med*. 2017;123:28-33. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.005



## **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :



**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**



**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**



**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**



**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**



**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

## RÉSUMÉ

**Quelles conséquences la pandémie Covid-19 a-t-elle eu sur la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur : Cas des AINS.**

**Candidat :** Mohamed Amine YOUNES

**Directrice :** Martine DELÉTRAZ-DELPORTE

**Président :** Emmanuel DROUET

**Filière :** Industrie

Lors de la pandémie Covid-19, en mars 2020, des suspicions d'aggravation d'un tableau clinique de l'infection étaient associées à une consommation d'AINS. Une expertise ANSM a ainsi conseillé d'éviter la consommation d'anti-inflammatoires chez ces patients. Ainsi, les recommandations du traitement de la douleur dans le cadre d'un covid-19 ont été impactées et une baisse des chiffres du marché a été observée tant sur le plan des prescriptions médicales qu'au niveau de l'automédication.

Les professionnels de santé étaient en première ligne de prévention et de sensibilisation au niveau des patients. Cependant, ils n'ont pas reçu les mises à jour des données scientifiques par l'ANSM et ont dû établir les recherches eux-mêmes. Les producteurs d'AINS ont également dû prendre des mesures afin de pallier les pertes en 2020.

Pour finir, les AINS sont souvent controversés en cas de virose, et une fois de plus, plusieurs études mondiales ont contredit l'expertise ANSM. Pourquoi cette famille de molécules est souvent controversée en temps de pandémie ?

**Mots clés :** AINS, Covid-19, Douleur, Industrie, Recommandations, Marché, Vente, Pandémie, Virose, Automédication, OTC.