

4 avril 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et utilisation des anti- inflammatoires non-stéroïdiens chez la clientèle pédiatrique

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

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Suivant l'évolution de la situation, les constats [et/ou les positions] pourraient être appelés à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN -978-2-550-86442-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens chez la clientèle pédiatrique. Québec, Qc : INESSS; 2020. 8 p.

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

COVID-19 et utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens chez la clientèle pédiatrique

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur une recherche exhaustive des données publiées et une évaluation de sa qualité avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

POSITIONS DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS est d'avis que :

- Chez les enfants ayant la COVID-19 ou pour lesquels la COVID-19 est suspectée et qui sont pris en charge par un professionnel de la santé, l'usage des AINS n'est pas déconseillé; cependant l'acétaminophène devrait être privilégié;
- L'utilisation de l'acétaminophène en automédication devrait être privilégiée par rapport aux AINS chez les enfants qui présentent des symptômes possibles d'une infection à la COVID-19. Chez les enfants de plus de 6 mois qui présentent des symptômes de la COVID-19, l'ibuprofène ou autres AINS devraient être utilisés en automédication sur recommandation d'un professionnel de la santé;
- Les enfants qui prennent de l'ibuprofène ou d'autres AINS pour des conditions chroniques ou autres indications ne doivent pas interrompre leur traitement, mais doivent consulter un professionnel de la santé s'ils présentent des symptômes de la COVID-19;
- Les parents des enfants qui prennent de l'acétaminophène ou un AINS devraient être avisés que son utilisation peut potentiellement masquer certains signes et symptômes d'infections et devraient par conséquent être plus attentifs à la présence de ceux-ci.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La sécurité concernant l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été questionnée dans un article d'opinion publié dans *The Lancet Respiratory Medicine* [Fang *et al.*, 2020]. Les auteurs suspectaient les AINS d'aggraver la condition des patients atteints de COVID-19. À la suite de cet article, les réactions des experts ont été très divergentes en partie dû à l'absence de données scientifiques permettant d'appuyer l'opinion des auteurs. Fang et ses collaborateurs [2020] ont ensuite précisé que leur propos ne constituait pas une recommandation à utiliser ou non certains médicaments et que les patients devraient toujours suivre les instructions données par leur médecin [University of Basel, 2020].

L'objet de la présente demande est d'évaluer la littérature disponible afin de guider la prise de décision des cliniciens dans l'utilisation des AINS comme l'ibuprofène chez la clientèle pédiatrique afin de répondre à la question suivante : est-ce qu'il est sécuritaire d'administrer un anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) à la clientèle pédiatrique atteinte de la COVID-19?

Les AINS sont des inhibiteurs de cyclo-oxygénases (COX) qui, au cours de la réponse immunitaire, sont impliqués dans la production de médiateurs de l'inflammation. Par leur fonction inhibitrice de COX, les AINS peuvent interférer avec la réponse inflammatoire aiguë en altérant le recrutement et la fonction des neutrophiles ainsi qu'en limitant le recrutement local de monocytes qui participent à la résolution du processus inflammatoire [Voiriot *et al.*, 2019].

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Critères de sélection : Études scientifiques publiées entre 2000 et 2020, en français et en anglais et lignes directrices d'associations médicales, d'organisations nationales et internationales ou d'associations professionnelles sur l'innocuité de l'utilisation des AINS auprès de la clientèle pédiatrique atteinte ou avec des symptômes d'infection à coronavirus.

Méthodes de revue de littérature :

Mots clés utilisés: *pediatric patient infected with COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), ibuprofen*

Bases de données consultées : MEDLINE, Embase, EBM Reviews, Google

Autres sources de données : Agences de santé publique (Québec, Canada, France, États-Unis); sites Web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, France); sites Web d'associations professionnelles et de sociétés savantes (Organisation mondiale de la Santé (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis).

Validation et assurance qualité

Deux professionnels scientifiques en santé ont sélectionné la littérature, extrait et validé les données, appuyés par deux professionnels scientifiques-pharmaciens et une coordonnatrice scientifique

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

Données scientifiques :

- Les données disponibles indiquent que la clientèle pédiatrique représente entre 1 et 5 % de tous les cas de COVID-19 diagnostiqués en Chine, en Italie et aux États-Unis [Ludvigsson, 2020]. Actuellement au Canada, en date du 1^{er} avril 2020, les personnes de 0 à 19 ans représentent 4 % des cas de COVID-19 diagnostiqués et 1 % des hospitalisations [Gouvernement du Canada, 2020]. Ces données sont appelées à changer régulièrement en cours d'évolution de la pandémie, et dépendent de plusieurs facteurs dont les clientèles ciblées par les tests de dépistage.
- Bien qu'une majorité de la clientèle pédiatrique soit asymptomatique, les enfants qui présentent des symptômes ont généralement des symptômes plus légers que ceux observés chez les adultes. En effet, entre 3 et 6 % des enfants ayant contracté la COVID-19 seraient atteints d'une forme sévère ou critique comparativement à 18,5 % des adultes [Dong *et al.*, 2020; Ludvigsson, 2020]. Les symptômes ressentis sont néanmoins typiques d'une infection respiratoire aiguë, soit la fièvre, la toux, le mal de gorge, les éternuements, les douleurs musculaires et la fatigue. Une respiration sifflante, une rhinorrhée, des diarrhées et des vomissements peuvent aussi être observés chez la clientèle pédiatrique [Qiu *et al.*, 2020; Ludvigsson, 2020].
- Aucune étude portant sur la sécurité entourant l'utilisation des AINS chez la clientèle pédiatrique atteinte de la COVID-19 n'a été repérée. La plupart des publications disponibles chez les enfants atteints de la COVID-19 portent sur le soulagement des symptômes (apport calorifique suffisant, hydratation et utilisation d'antipyrétiques¹) et les traitements de support comme l'antibiothérapie en cas de surinfection [Ludvigsson, 2020].
- De manière générale, l'utilisation d'AINS chez la clientèle pédiatrique est commune tant au niveau de l'automédication donnée par les parents qu'au niveau de la prise en charge en contexte de soins hospitaliers.
- Des études portant sur l'administration d'AINS chez une clientèle pédiatrique atteinte d'infections des voies respiratoires inférieures ou de pneumonie ont été repérées (tableau 1). Bien qu'elles contiennent des limites et des biais, ces études suggèrent que l'utilisation pré-hospitalière d'ibuprofène ou autres AINS est associée à un risque plus grand de développer des complications lors d'infection

¹ Les auteurs ne mentionnent pas le type d'antipyrétique utilisé ni l'effet de celui-ci sur le patient.

virale des voies respiratoires inférieures ou lors de pneumonie acquise dans la communauté [Krenke *et al.*, 2018; Le Bourgeois *et al.*, 2016; Elemraid *et al.*, 2015; François *et al.*, 2010]. Toutefois, aucune de ces études n'est effectuée chez des patients atteints de COVID-19. Certaines de ces études présentent des résultats obtenus auprès d'enfants atteints d'infections pulmonaires bactériennes ce qui limite les conclusions sur l'innocuité des AINS dans un contexte d'infection virale. Un biais protopathique est aussi possible dans toutes les études puisqu'il est impossible de savoir sur la base des observations des auteurs si la prise d'AINS a précédé le début des complications ou si l'apparition de ses complications est à l'origine de la prise d'AINS chez l'enfant.

- Ainsi, les données scientifiques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'innocuité des AINS chez la clientèle pédiatrique dans le contexte de la COVID-19. Les données disponibles actuellement concernant autant la clientèle adulte que pédiatrique, demeurent insuffisantes à ce jour pour statuer sur un effet néfaste de l'ibuprofène chez les patients atteints ou suspectés d'être atteints de COVID-19.

Prise de position de sociétés savantes:

- Après avoir émis une mise en garde sur l'utilisation de l'ibuprofène pour les patients atteints de COVID-19, toutes clientèles confondues, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est rapidement revenue sur sa décision en mentionnant que, sur la base des informations actuellement disponibles, elle ne recommande pas d'éviter l'utilisation de l'ibuprofène chez les patients ayant des symptômes de la COVID-19. Cette recommandation n'est pas spécifique à la clientèle pédiatrique. Suite à sa mise en garde, l'OMS recommandait d'appliquer, dans l'attente de données supplémentaires, un principe de prudence, soit de privilégier l'utilisation de l'acétaminophène, et d'éviter l'utilisation de l'ibuprofène en automédication. L'OMS ajoutait que la décision d'utiliser l'ibuprofène est à la discrétion du professionnel de la santé [OMS, 2020].
- De nombreux experts et organisations dont les *CDC*, la *Food and Drug Administration* (FDA), le *National Health Service* (NHS) et l'*European Medicines Agency* (EMA) ont émis des avis et opinions appuyant le dernier avis de l'OMS [CDC, 2020; Day, 2020; EMA, 2020; FDA, 2020; NHS, 2020]. Santé Canada recommande que les patients présentant des symptômes de COVID-19 devraient discuter avec leur professionnel de la santé pour déterminer le médicament le plus approprié pour soulager les symptômes. Santé Canada ajoute que les patients et les professionnels de la santé devraient considérer toutes les options disponibles, incluant l'utilisation de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène pour soulager la fièvre symptomatique chez les patients atteints de la COVID-19 en ajoutant que leur utilisation peut masquer les signes et symptômes habituels d'une infection [Santé Canada, 2020]. Il faut préciser que les avis de ces organisations ne sont pas spécifiques pour la clientèle pédiatrique.

- Chez la clientèle pédiatrique plus spécifiquement :
 - La Société canadienne de pédiatrie (SCP) mentionne que bien qu'il puisse y avoir des raisons d'être prudent quant à l'utilisation des AINS chez les adultes âgés, il n'y a pas d'informations disponibles permettant de recommander aux parents et aux cliniciens d'éviter d'utiliser l'ibuprofène pour contrôler la fièvre chez les enfants âgés de plus de 6 mois présentant des symptômes de la COVID-19 [SCP, 2020].
 - La *British Paediatric Respiratory Society* stipule qu'il n'existe pas de données suffisantes soutenant l'implication de l'ibuprofène dans les cas sévères de COVID-19. Par conséquent, l'utilisation des AINS chez des enfants qui les utilisent pour des conditions pré-existantes ne devrait pas être interrompue, une telle action pouvant même être nuisible. Cette Société ajoute que l'acétaminophène devrait être privilégiée en première intention pour soulager la fièvre chez les enfants et que l'ibuprofène devrait être utilisé avec prudence. Aussi, l'ibuprofène devrait être évité chez les enfants déshydratés ou chez qui une infection rénales aiguë est suspectée. Les parents devraient également être informés des risques potentiels liés à l'utilisation de l'ibuprofène [British Paediatric Respiratory Society, 2020].

DISCUSSION

- Les données de la littérature sur la sécurité de l'utilisation des AINS chez la clientèle pédiatrique atteinte ou suspectée d'être atteinte de la COVID-19 sont inexistantes.
- Quatre études recensées ont évalué l'effet de la prise d'AINS dans un contexte de d'infection virale ou bactérienne des voies respiratoires inférieures ou de pneumonie. Le risque de complications semblait plus élevé dans les cas d'utilisation pré-hospitalière d'AINS, mais ces données sont soumises à un biais protopathique qui limite l'interprétation des résultats.
- Les recommandations provenant d'instances de santé ou de sociétés savantes suggèrent d'utiliser avec prudence les AINS chez les patients atteints ou suspectés d'être atteints de la COVID-19. Idéalement la prise d'AINS devrait être sous recommandation d'un professionnel de la santé.

RÉFÉRENCES

- British Paediatric Respiratory Society. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected COVID-19. British Paediatric Respiratory Society; 2020. Disponible à : https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_covid19_-_20200319.pdf (consulté le 1er avril 2020).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 31 mars 2020).
- Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ* 2020;368:m1168 (publié le 23 mars 2020).
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020 [Epub ahead of print].
- Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(7):721-6.
- European Medicines Agency (EMA). EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. Amsterdam, Pays-Bas : EMA; 2020. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf (consulté le 1er avril 2020).
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e21 (publié le 11 mars 2020).
- Food and Drug Administration (FDA). FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-1 [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2020. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19> (consulté le 1er avril 2020).
- François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr* 2010;99(6):861-6.
- Gouvernement du Canada. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) – Mise à jour quotidienne sur l'épidémie (mise à jour du 1 avril 2020). Ottawa, ON : 2020. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/diseases-maladies/2019-novel-coronavirus-infection/FR_SURV_COVID19%20Epi%20update%20APR1.pdf (consulté le 2 avril 2020).

- Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J* 2018;12(1):253-61.
- Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: A matched case-control study. *J Pediatr* 2016;175:47-53.e3.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020 [Epub ahead of print].
- National Health Service (NHS). Self-isolation if you or someone you live with has symptoms - Coronavirus (COVID-19) [site Web]. Londres, Angleterre : NHS; 2020. Disponible à : <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/self-isolation-advice/> (consulté le 31 mars 2020).
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen for COVID-19 Symptoms [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2020. Disponible à : <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> (consulté le 31 mars 2020).
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 [Epub ahead of print].
- Santé Canada. Les données scientifiques ne permettent pas de conclure que l'ibuprofène aggrave les symptômes de la COVID-19 [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2020. Disponible à : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/72633a-fra.php> (consulté le 1er avril 2020).
- Société canadienne de pédiatrie (SCP). Peut-on administrer des AINS aux enfants atteints d'une COVID 19 présumée? [site Web]. Ottawa, ON : SCP; 2020. Disponible à : <https://www.cps.ca/fr/documents/position/peut-on-administrer-des-ains-aux-enfants-atteints-dune-covid-19-presumee> (consulté le 1^{er} avril 2020).
- University of Basel. Ibuprofen and COVID-19 [site Web]. Bâle, Suisse : University of Basel; 2020. Disponible à : <https://www.unibas.ch/en/News-Events/News/Uni-Research/Ibuprofen-and-COVID-19-Setting-the-record-straight.html> (consulté le 2 avril 2020).
- Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia in adult and pediatric patients. *J Clin Med* 2019;8(6):786.

Tableau 1. Caractéristiques des études retenues sur l'innocuité des AINS chez la clientèle pédiatrique présentant des infections des voies respiratoires non reliées à la COVID-19.

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Intervention	Comparateur	Population	Résultats	Limites
Krenke <i>et al.</i> , 2018	Pologne	Étude de cohorte prospective	Usage de l'ibuprofène ou de l'acétaminophène en contexte pré-hospitalier	Aucun comparateur	Enfant avec une pneumonie virale ou bactérienne acquise dans la communauté (n = 203)	Un effet dose-réponse a été observé. L'exposition cumulative à l'ibuprofène est significativement associée avec une augmentation du risque d'avoir des complications pulmonaires. (RC 2.5 [IC95 %1.3-4.9]).	<ul style="list-style-type: none"> Aucune information disponible sur le type de pneumonie (virale ou bactérienne) Biais protopathique potentiel
Le Bourgeois <i>et al.</i> , 2016	France	Étude prospective cas-témoins	Usage des AINS dans un contexte pré-hospitalier	Antibiotique Acétaminophène	Enfants avec une infection virale des voies respiratoires inférieures (n = 83)	Une exposition récente aux AINS est un facteur de risque de développer un empyème pleural (RC 2.8 [IC95 %1.4-5.6])	<ul style="list-style-type: none"> Interactions entre AINS et antibiotiques possibles Biais protopathique potentiel
Elemraid <i>et al.</i> , 2015	Royaume-Uni	Étude prospective cas-témoins	Usage d'ibuprofène en contexte pré-hospitalier	Aucun comparateur	Enfant avec une pneumonie virale ou bactérienne acquise dans la communauté (n = 160)	Une exposition récente aux AINS est retrouvée dans 82 % des cas de pneumonie avec empyème pleural comparativement à 46 % des pneumonies sans complication (RC 1.9 [IC97,5 %0.8-3.2])	<ul style="list-style-type: none"> Les groupes contiennent à la fois des enfants souffrant de pneumonies virales et bactériennes Biais protopathique potentiel
François <i>et al.</i> , 2010	France	Étude rétrospective cas-témoins	Pré-hospitalisation Usage d'ibuprofène, d'antibiotique et d'autres anti-inflammatoires en contexte pré-hospitalier	Aucun comparateur	Enfant avec une pneumonie acquise virale ou bactérienne dans la communauté (n = 767)	Une exposition récente aux AINS est un facteur de risque de développer des complications (RC 2.6 [IC95 %1.5-4.4])	<ul style="list-style-type: none"> Aucune information sur le type de pneumonie (virale ou bactérienne) Biais protopathique potentiel

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

