

Le 22 mars, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié une déclaration selon laquelle, après avoir examiné les preuves, elle recommande de ne pas utiliser l'ivermectine pour la prévention et le traitement de la covid-19, en dehors d'essais cliniques « bien conçus ». L'EMA affirme que les preuves proviennent d'études de laboratoires, d'essais cliniques, d'études observationnelles et de méta-analyses, mais ne fournit aucune source, précision ou citation. Nous complons ces omissions ci-dessous.

Le groupe d'experts du British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) a été mis en place en janvier 2021 par le Dr Tess Lawrie de l'Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd (E-BMC), une société de recherche médicale indépendante basée à Bath, au Royaume-Uni. Un examen systématique et une méta-analyse de l'ivermectine dans le traitement de la covid-19 ont été récemment menées par le Dr Lawrie, la directrice, avec une équipe d'experts en examens systématiques. Un rapport préliminaire a été publié dans le domaine public le 3 janvier [1]. Un article complet comprenant 21 essais cliniques randomisés a été soumis à une revue à comité de lecture et est disponible sur deux serveurs de prépublication [2, 3]. De plus, le 20 février 2021, un groupe de 65 cliniciens, chercheurs et représentants de patients de 16 pays a participé à la réunion du groupe d'experts du BIRD, convoquée par le Dr Lawrie et son équipe, afin d'évaluer les preuves sur l'ivermectine dans le traitement de la covid-19.

En suivant la norme « DECIDE » dans le cadre « de la preuve à la décision » [4] pour les recommandations cliniques, le BIRD a conclu qu'il y avait suffisamment de preuves pour recommander le déploiement rapide de l'ivermectine pour le traitement de la covid-19 [5, 6]. Par conséquent, cette recommandation est mondiale et ne se limite pas au Royaume-Uni ou à l'UE. En effet, en raison de son faible coût et de son utilisation répandue, l'ivermectine est particulièrement bien placée pour lutter contre la covid-19 dans le monde entier, y compris dans les pays à très faible revenu.

BIRD fournit une réponse détaillée à la déclaration de l'EMA, en citant les preuves.

Avis de l'EMA contre l'ivermectine pour la prévention ou le traitement du COVID-19 :

Examen des preuves

L'EMA a examiné les dernières preuves relatives à l'utilisation de l'ivermectine pour la prévention et le traitement de la COVID-19 et a conclu que les données disponibles ne soutiennent pas son utilisation pour la COVID-19 en dehors d'essais cliniques bien conçus. [...] Les résultats des études cliniques étaient variés, certaines études ne montrant aucun bénéfice et d'autres rapportant un bénéfice potentiel. La plupart des études examinées par l'EMA étaient de petite taille et présentaient des limitations supplémentaires, notamment des schémas posologiques différents et l'utilisation de médicaments concomitants. L'EMA a donc conclu que les preuves actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour soutenir l'utilisation de l'ivermectine dans la maladie COVID-19 en dehors des essais cliniques.

L'utilité thérapeutique potentielle de l'ivermectine s'est élargie au cours de la dernière décennie avec la découverte de propriétés antivirales et même antinéoplasiques à large spectre [7, 8]. Depuis avril 2020, les essais basés sur les faits, observationnels et randomisés, sur l'utilisation de l'ivermectine pour traiter la covid-19 se sont accumulés. Une analyse [9, 10] réalisée par la Front Line

Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC) a résumé les résultats de 27 essais contrôlés randomisés (ECR) et de 16 études observationnelles sur l'ivermectine à la fois pour la prévention et le traitement de la covid-19. Ils concluent que l'ivermectine « démontre un signal fort d'efficacité thérapeutique ». En outre, l'ivermectine est le seul médicament à avoir démontré son efficacité à tous les stades de l'évolution clinique très complexe de la maladie, de la prophylaxie aux soins intensifs.

Un examen systématique et une méta-analyse [2, 3] ont ensuite été menés par le Dr Lawrie et une équipe d'experts. Vingt et un essais cliniques randomisés impliquant 2 741 participants ont été inclus dans l'examen, selon des critères stricts, et une méta-analyse ultérieure de 13 essais a révélé que l'ivermectine réduisait le risque de décès (par rapport à l'absence d'ivermectine) avec un rapport de risque moyen de 0,32 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,14 à 0,72 ; n=1 892 ; I²=57 %] avec une « certitude faible à modérée ». Les preuves de faible certitude ont révélé que la prophylaxie par l'ivermectine réduisait le risque d'infection par le covid-19 de 86% en moyenne [IC à 95% 79% à 91%]. Les effets indésirables étaient rares et généralement attribuables à d'autres médicaments d'appoint.

En termes pratiques, cela signifie que l'ivermectine réduit le risque de décès dû à la covid-19 d'environ deux-tiers comparé à la non utilisation de ce médicament. À long terme, sur neuf patients qui seraient autrement morts de la covid-19, six peuvent maintenant être sauvés en utilisant l'ivermectine. De même, le risque de contracter la covid-19 est réduit à un septième du risque encouru par d'autres personnes en bonne santé ayant une exposition similaire, lorsqu'on utilise l'ivermectine en prophylaxie. Pour sept personnes qui pourraient attraper la covid-19 d'une personne infectée, une seule est susceptible d'attraper la maladie en utilisant l'ivermectine.

A notre connaissance, en plus de l'examen narratif de Kory et al. [9, 10] et de la méta-analyse rigoureuse de Bryant et al. [2, 3], trois autres examens systématiques ont été menés jusqu'à présent, à savoir : Hill et al. [11] (commandé par l'OMS) ; Castañeda-Sabogal et al. [12] ; et Nardelli et al. [13]. L'étude de Nardelli est brève, mais conforme à la nôtre. Ainsi, sur les cinq études réalisées à ce jour, seule celle de Castañeda-Sabogal est négative, et son évaluation méthodologique par rapport aux critères AMSTAR 2 [15] est très mauvaise, tout comme celle de Hill [11, 2, 3]. Hill et al. rapportent néanmoins une réduction de 75% de la mortalité, tout en concluant de manière incohérente que les « résultats sont insuffisants pour être examinés par les autorités réglementaires ». Ce n'est pas une conclusion qui découle des preuves.

Il est significatif que l'étude de Bryant et al. [2, 3] (sur laquelle se base la recommandation du BIRD) soit l'étude systématique et la méta-analyse les plus récentes. C'est également la première, et à ce jour la seule, à utiliser la méthodologie stricte Cochrane d'examen [16]. Ces procédures d'examen interprètent les résultats à la lumière du risque de partialité des essais individuels et permettent ainsi d'obtenir un degré de « certitude de la preuve » pour chacun des résultats cliniques pour lesquels des données existent. Dans ce contexte, le terme « faible certitude » a une signification technique : il est « probable » que des recherches supplémentaires modifient l'estimation quantitative de l'effet et « très probable » qu'elles modifient notre confiance en cette estimation. Une certitude « modérée » signifie que des recherches supplémentaires « peuvent » modifier l'estimation, et qu'il est « probable » que notre confiance dans cette estimation soit modifiée. Les certitudes faibles à modérées rapportées ne signifient pas que l'effet thérapeutique est faible : au

contraire, l'effet observé est fort et cohérent pour la plupart des « résultats » cliniques pour lesquels des preuves sont disponibles.

Les conclusions basées sur les faits [Evidence-based] ne s'arrêtent pas aux essais couverts par Bryant et al. [2, 3], qui se sont délibérément limités aux rapports d'essais contrôlés randomisés (ECR). Ces derniers sont considérés comme les preuves de la plus haute qualité par les organismes de réglementation, mais d'autres essais observationnels (EAO) de haute qualité sont disponibles, couvrant beaucoup plus de patients, et qui approuvent les résultats des ECR. Les comparaisons entre la fiabilité des ECR et celle des EAO (ces comparaisons étant elles-mêmes examinées selon les méthodes strictes de Cochrane [17]) montrent que les EAO de haute qualité sont aussi fiables que les ECR dans leurs conclusions. Il est en outre illogique de ne pas les prendre en considération.

Enfin, des études de cas portant sur des pays entiers, dont la plus complète est celle du Pérou [18], montrent des réductions frappantes des décès et des infections liés à la covid dès que la distribution d'ivermectine est mise en œuvre à grande échelle. 25 pays utilisent maintenant l'ivermectine contre la covid-19, dont 15 à l'échelle nationale avec une autorisation officielle [19]. Plusieurs États indiens ont adopté l'ivermectine comme politique officielle, desservant une population totale d'environ 400 millions d'habitants. Au sein même de l'UE, l'ivermectine a déjà été adoptée dans trois pays (Bulgarie, République tchèque, Slovaquie).

En résumé : La position de l'EMA est incompatible avec les conclusions de 4 études sur 5, la cinquième étant pauvre sur le plan méthodologique. Elle est incompatible avec la politique déjà adoptée dans 25 pays, dont trois États membres de l'UE elle-même.

Dosage et sécurité

Bien que l'ivermectine soit généralement bien tolérée aux doses autorisées pour d'autres indications, les effets secondaires pourraient augmenter avec les doses beaucoup plus élevées qui seraient nécessaires pour obtenir des concentrations d'ivermectine dans les poumons qui soient efficaces contre le virus. On ne peut donc pas exclure une toxicité lorsque l'ivermectine est utilisée à des doses supérieures à celles autorisées.

Deux affirmations distinctes sont sous-entendues : (1) que l'efficacité contre la covid-19 nécessite des concentrations plus élevées que dans les indications antiparasitaires ; (2) que la sécurité de ces concentrations plus élevées n'est pas établie. Aucune des deux suppositions n'est confirmée par les preuves.

Le fait que des concentrations pulmonaires ou sériques adéquates (dérivées des valeurs initiales de la CE50 in vitro rapportées par Caly et al. [20]) ne puissent pas être atteintes in vivo est une controverse bien connue dans la littérature (par exemple [21]). Elle est cependant déjà réfutée par les essais cliniques montrant un effet thérapeutique constant à des doses soit pas plus élevées, soit jusqu'au double de la dose standard de 200 µg/kg recommandée pour la strongyloïdose [22]. Les schémas [5] ne dépassent pas 5 doses, et dans la plupart des protocoles, seules 2 ou 3 sont recommandées. De nombreux protocoles standardisent sur une dose fixe de 12 mg, correspondant à 200 µg/kg seulement pour un poids corporel de 60 kg, poids léger pour de nombreux adultes.

La sécurité de l'ivermectine est mieux établie que celle de presque tous les autres médicaments de la pharmacopée, car elle a été distribuée dans le monde entier dans le cadre de campagnes d' «

Administration massive de médicaments » (AMM) pour le contrôle et l'élimination des parasites tropicaux [23]. Le nombre cumulé de doses dépasse maintenant 3,8 milliards [24], soit environ la moitié de la population mondiale. De plus, des études détaillées sur la sécurité [25] montrent que l'ivermectine est bien tolérée à des doses allant jusqu'à 10 fois la dose maximale indiquée par la FDA pour la strongyloïdose, ce qui donne une marge thérapeutique plus qu'adéquate.

Plusieurs autres études sur la sécurité de l'ivermectine sont disponibles. Un rapport d'experts portant sur plus de 500 études a évalué les effets indésirables rapportés associés à l'utilisation de l'ivermectine, et a constaté que les effets indésirables étaient rares, et principalement légers à modérés [26]. De nombreux effets indésirables sont liés au traitement d'infections parasitaires avec inflammation et irritation causées par la décomposition de parasites internes morts ou mourants ; ces effets n'ont bien sûr aucun rapport avec le traitement de la covid-19.

Un exemple extrême d'administration continue d'ivermectine est son utilisation dans le traitement de la leucémie infantile, où des doses quotidiennes de 1 mg/kg ou 60 mg (5 x la dose de strongyloïdose, répétée quotidiennement) ont été poursuivies pendant six mois. La seule plainte du patient de 13 ans concernait l'odeur de l'ivermectine [27] (délivrée sous forme de solution orale dans certains pays, plutôt que sous forme de comprimé).

Un essai clinique de phase 1 validant la sécurité de l'administration continue d'ivermectine, autorisé par la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, l'organisme de réglementation britannique), n'a révélé aucun effet secondaire avec des doses quotidiennes de 75mcg/kg pendant 28 jours [28].

Les registres [29] ne font état que de 16 décès dus à l'ingestion d'ivermectine depuis 1992. Ce médicament est utilisé depuis 30 ans, pour toute une série d'indications, en quantités colossales, avec des rapports d'effets indésirables qui sont soit à un taux très faible, soit légers à insignifiants (par exemple, des maux de tête).

En résumé : (1) Les doses élevées ne sont manifestement pas essentielles (bien que les essais d'optimisation des doses soient certainement les bienvenus). Les doses actuelles du protocole covid-19 se situent bien dans les fourchettes de sécurité précédemment établies. (2) De même, bien qu'une pharmacovigilance plus poussée soit toujours la bienvenue, l'ivermectine est un médicament exceptionnellement sûr, avec des taux négligeables d'événements indésirables graves, et seulement des effets secondaires courants insignifiants, qui doivent bien sûr être comparés aux symptômes et aux risques de la maladie elle-même.

Recommandation de limiter l'utilisation de l'ivermectin aux essais cliniques

L'EMA a donc conclu que l'utilisation de l'ivermectine pour la prévention ou le traitement du COVID-19 ne peut actuellement être recommandée en dehors d'essais cliniques contrôlés.

Comme nous l'avons vu plus haut, cette recommandation est fondée sur un examen des preuves qui ne concorde pas avec cinq des six examens positifs de l'ivermectine déjà disponibles, et qui ne concorde qu'avec un seul examen dont la méthodologie est médiocre. Il s'agit d'une recommandation qui défie les décisions prises dans 25 pays, dont trois États membres de l'UE elle-même.

Une restriction aux essais cliniques suppose que l'effet de l'ivermectine reste inconnu. Ce n'est tout simplement pas le cas. De nombreux essais cliniques importants ont déjà été réalisés. Les effets rapportés sont forts, et vont majoritairement dans le sens bénéfique. Bien que la "certitude" des preuves soit faible, ou "faible à modérée" (comme indiqué dans l'étude [2, 3] sur laquelle se base la recommandation du BIRD), cela ne signifie pas que l'effet est faible. Cela signifie que des preuves supplémentaires et de meilleure qualité peuvent modifier soit la mesure quantitative du bénéfice, soit notre confiance en elle. Les preuves de l'existence d'un bénéfice positif sont déjà claires.

Lorsqu'un traitement s'est avéré efficace, il est contraire à l'éthique de réaliser d'autres essais cliniques contrôlés pour une maladie potentiellement mortelle en utilisant un bras placebo. Ces essais violeraient également les protocoles du droit international tels que les protocoles d'Helsinki pour les essais cliniques [30]. Les essais cliniques supplémentaires devraient être limités à (1) des essais d'optimisation de la dose, (2) des essais comparant l'effet de divers médicaments d'appoint couramment utilisés à divers stades de la maladie (antibiotiques, autres antiviraux, vitamines et minéraux, anti-inflammatoires et anticoagulants) et (3) des essais sur les cas contact quantifiant la réduction de la contagion lorsqu'elle est utilisée comme prophylaxie.

Des autorisations d'urgence ont été accordées pour des produits thérapeutiques (par exemple le remdesivir) avec moins de preuves positives et des profils de sécurité plus négatifs que ceux dont nous disposons actuellement pour l'ivermectine. L'ivermectine elle-même a été approuvée par l'OMS dans l'indication de la gale, et ajoutée à la liste des médicaments essentiels (y compris la liste des médicaments pour enfants) dans cette indication, sur la base de preuves manifestement plus faibles que les études systématiques déjà disponibles pour la covid-19 [31].

En résumé : Il est temps que les autorités réglementaires reconnaissent que l'efficacité de l'ivermectine sur la covid-19 a déjà été démontrée, et que son profil de sécurité général est extrêmement bien connu. En cas de pandémie, les autorités réglementaires devraient approuver ce médicament très sûr pour une utilisation de routine, à la discrétion clinique de tout médecin agréé. Tout retard supplémentaire ne peut qu'entraîner de nouvelles pertes de vies inutiles.

The Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd, Bath, England 26 March 2021

References

[1] Lawrie, T. (2021). Ivermectin reduces the risk of death from Covid-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front line Covid-19 Critical Care Alliance. E-BMC Ltd report, 3 January, at www.e-bmc.co.uk

[2] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. & Tham, T.C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. OSF preprint, <https://osf.io/k37ft/> DOI: 10.31219/osf.io/k37ft

[3] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. & Tham, T.C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Research Square preprint, <https://www.researchsquare.com/article/rs-317485/v1>

- [4] GRADE-DECIDE (2016). The DECIDE Project, European Commission Seventh Framework. <https://www.decide-collaboration.eu>
- [5] British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) panel (2021). Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19 – Executive Summary. <https://tinyurl.com/xcbhh6d8>
- [6] British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) panel (2021). The BIRD Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19. Full report. <https://tinyurl.com/u27ea3y>
- [7] Crump, A. (2017). Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, 70, 495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11
- [8] Heidary, F. & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*, 73, 593–602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z
- [9] Kory, P. et al. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. OSF preprint: DOI: 10.31219/osf.io/wx3zn. Also from FLCCC at <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermec...>
- [10] Kory, P. et al. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. To appear in *American Journal of Therapeutics*, May-June 2021
- [11] Hill, A., et al. (2021). Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Research Square preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1
- [12] Castañeda-Sabogal, A. et al. (2021). Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint, DOI: 10.1101/2021.01.26.21250420
- [13] Nardelli, P. et al. (2021). Crying wolf in time of Corona: the strange case of ivermectin and hydroxychloroquine. Is the fear of failure withholding potential life-saving treatment from clinical use?. *Signa Vitae*, DOI: 10.22514/sv.2021.043
- [14] Cobos-Campos, R. et al. (2021). Potential use of Ivermectin for the treatment and profilaxis. *Clinical Research and Trials*, 7, 1-5. DOI: 10.15761/CRT.1000333 (over-ridden)
- [15] Shea, B. J. et al. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358. doi: 10.1136/bmj.j4008
- [16] Higgins, J. P. T. et al. (2020). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Pub. Cochrane Training. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-inter...>
- [17] Anglemeyer, A., Horvath, H. & Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>

- [18] Chamie-Quintero, J., Hibberd, J. & Scheim, D. (2021). Sharp Reductions in COVID-19 Case Fatalities and Excess Deaths in Peru in Close Time Conjunction, State-By-State, with Ivermectin Treatments. SSRN preprint, DOI: 10.2139/ssrn.3765018
- [19] Yagisawa, M., Foster, P.J., Hanaki, H. & Ōmura, S. (2021). Global trends in clinical studies of Ivermectin in Covid-19. *Japanese Journal of Antibiotics*, 74(1) in press.
- [20] Caly, L., et al. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- [21] Schmith, V. D., Zhou, J. (J. & Lohmer, L. R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- [22] NiCE (2021). British National Formulary (BNF) entry for ivermectin <https://bnf.nice.org.uk/drug/ivermectin.html>
- [23] Crump, A. & Ōmura, S. (2011). Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: the human use perspective. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 87, 13-28. DOI: 10.2183/pjab.87.13
- [24] Nicolas, P., Maia, M. F., Bassat, Q., Kobylinski, K. C., Monteiro, W. & Rabinovich, N. R. (2020). Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 8, E92 – E100. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30453-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30453-X)
- [25] Guzzo, C., et al. (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42, 1122-1133
- [26] Navarro, M. et al. (2020). Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, DOI: 10.1093/jac/dkz524
- [27] de Castro, C. G. J., Gregianin, L. J. & Burger, J. A. (2020). Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. *Leukemia and Lymphoma*, 61, 2536-2537. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1786559>
- [28] Medincell trial
- [29] WHO/University of Uppsala pharmacovigilance database <http://www.vigiaccess.org/>
- [30] World Medical Association (1964-2013). Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Article 33: “Use of placebo”. [https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-pr... protocol](https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-pr...)
- [31] Cantey, P. (2018). WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Application for inclusion of ivermectin on the WHO Model List of Essential Medicines (EML) and Model List of Essential Medicines for Children (EMLc) for the indication of Scabies. WHO Expert Committee Application, December 2018.

Auteur(s): FranceSoir