

7 janvier 2022

Réponse rapide

COVID-19 et ivermectine

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

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

RESPONSABILITÉ

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

MISE À JOUR

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN : 978-2-550-90932-3

© Gouvernement du Québec, 2022

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 ivermectine. Québec, Qc : INESSS; 2022. 28 p.

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

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE.....	1
HISTORIQUE ET CONTEXTE	2
1 MÉTHODOLOGIE	5
2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS	8
3 CONCLUSION.....	15
RÉFÉRENCES.....	16
ANNEXE A	20
Stratégie de repérage d'information scientifique	20
ANNEXE B	22
Évaluation des revues systématiques sectionnées - Grille R-AMSTAR détaillée.....	22
ANNEXE C.....	23
Sélection des revues systématiques selon l'inclusion ou non des études par Elgazzar et Niaee	23
ANNEXE D.....	24
Origine, référence et récurrence des études incluses dans les 3 revues systématiques sélectionnées.....	24
ANNEXE E	25
Caractéristiques des revues systématiques sélectionnées.....	25

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique	6
Tableau 2	Critères de sélection de la littérature grise.....	6
Tableau 3	Résumé des résultats obtenus dans les 3 méta-analyses sélectionnées	13
Tableau 4	Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts	14

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Diminution de la mortalité globale, selon la présence ou non des études d'Elgazzar et Niaee, d'après [Hill <i>et al.</i> , 2021c]	4
----------	---	---

COVID-19 et ivermectine

CONTEXTE

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

CONSTATS DE L'INESSS – 7 janvier 2022

En se basant sur la documentation scientifique disponible, les positions d'autres organisations et en adaptant sa démarche évaluative au contexte et aux incertitudes entourant les données, l'INESSS met en lumière les éléments suivants au regard de l'usage de l'ivermectine chez les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 :

- L'ivermectine ne diminue pas significativement la durée d'hospitalisation (niveaux de preuve scientifique très faible à faible);
- L'ivermectine ne diminue pas significativement le recours à l'assistance respiratoire (niveaux de preuve scientifique très faible à modéré);
- L'ivermectine ne diminue pas significativement l'incidence de la mortalité (niveaux de preuve scientifique très faible à modéré);
- L'ivermectine ne semble pas augmenter la probabilité d'au moins un événement indésirable (niveaux de preuve scientifique faible à modéré);
- La position des autorités internationales et des sociétés savantes est unanime quant au fait de ne pas recourir à l'ivermectine pour le traitement de la COVID-19 en dehors d'essais cliniques de qualité.

HISTORIQUE ET CONTEXTE

L'ivermectine est un médicament principalement connu pour ses propriétés antiparasitaires. Découvert en 1974 et approuvé par Santé Canada en 1987, l'ivermectine a permis de traiter l'onchocercose (seconde cause de cécité infectieuse au monde), les helminthiases et la gale [Santin *et al.*, 2021]. Sa découverte a été récompensée en 2015 par le prix Nobel de médecine. Ce médicament a été largement utilisé et est généralement bien toléré dans le cadre d'indications pour un usage antiparasitaire tant chez l'animal que l'humain.

Outre cette action antiparasitaire, il a été observé subséquemment que l'ivermectine inhibait efficacement la réplication *in vitro* du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Wagstaff *et al.*, 2012]. À la suite de cette publication, plusieurs équipes indépendantes ont démontré une activité antivirale de l'ivermectine contre des virus à ARN et à ADN.

De même, en juin 2020, une étude a démontré que l'ivermectine inhibait efficacement la réplication du SARS-CoV-2 *in vitro* [Caly *et al.*, 2020]. Toutefois (a), les résultats étaient seulement observés *in vitro* ; (b), aucun mécanisme d'action n'a été proposé et (c), la concentration d'ivermectine était 100 fois plus élevée que lors d'un traitement antiparasitaire.

À la suite de cette étude, plusieurs essais cliniques portant sur l'ivermectine comme traitement contre la COVID-19 ont été mis de l'avant à travers le monde, en majorité dans des pays à revenu faible ou moyen. Deux études se sont démarquées par leurs résultats. Une première, réalisée auprès de 600 patients hospitalisés pour cause de COVID-19 de grade modéré à sévère a rapporté que l'ivermectine réduirait le taux de mortalité de près de 90 % [Elgazzar *et al.*, 2020]. La seconde étude, réalisée auprès de 180 patients hospitalisés pour cause de COVID-19 de stade modéré à sévère, a rapporté une réduction du taux de mortalité d'environ 80 % dans la cohorte traitée par l'ivermectine [Niaee *et al.*, 2021].

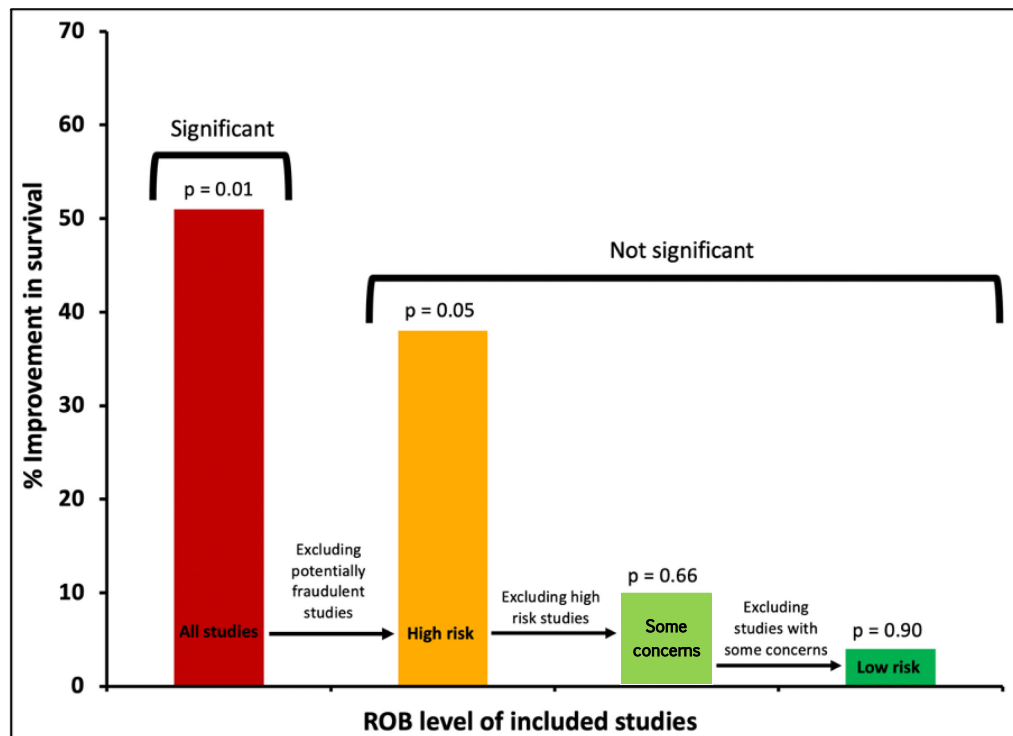
Ces résultats prometteurs ont incité la production de revues systématiques, accompagnées de méta-analyses des essais cliniques étudiant l'efficacité de l'ivermectine contre la COVID-19. Une première méta-analyse a été publiée en janvier 2021, par des chercheurs des Universités d'Oxford et de Liverpool et du Collège Impérial de Londres [Hill *et al.*, 2021a]. Réalisée à partir de 24 essais cliniques, cette méta-analyse suggère, avec un niveau de preuve modéré, que l'ivermectine améliorerait significativement la survie globale de 51 %. D'autres méta-analyses réalisées par la suite ont à nouveau rapporté, basées sur des niveaux de preuve très faible, faible ou modéré, des bénéfices sur le plan de la survie à la suite d'un traitement par l'ivermectine.

Ces données positives ont nourri l'intérêt pour une utilisation de l'ivermectine comme traitement contre la COVID-19. Plusieurs pays d'Amérique latine notamment, ont légalement autorisé la prescription d'ivermectine à grande échelle [Molento, 2021]. Ces décisions ont conduit à la promotion de l'ivermectine sur les réseaux sociaux [BBC, 2021; TheGuardian, 2021]. Dès avril 2021, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis [FDA, 2021] et Santé Canada [SantéCanada, 2021] ont reçu plusieurs signalements de patients ayant dû être hospitalisés après auto-administration d'ivermectine à usage vétérinaire à des concentrations toxiques chez l'humain.

Sur le terrain scientifique, le site de préimpression *Research Square* a retiré en juillet 2021 l'étude d'Elgazzar et ses collaborateurs en raison de plusieurs préoccupations éthiques concernant la manipulation de certaines données [Lawrence, 2021a; Reardon, 2021]. Un groupe de scientifiques spécialisés en épidémiologie et en science de la métadonnée a par ailleurs plusieurs réserves quant à la seconde étude aux résultats prometteurs menée par Niaee et ses collaborateurs. En effet, 30 % des patients traités par l'ivermectine dans cette étude n'avaient pas reçu de test positif à la COVID-19 et des différences significatives dans les caractéristiques de base entre les cohortes contrôle et traité démontraient une stratégie de randomisation inadéquate et propice à la création de résultats biaisés [Lawrence, 2021b].

En juillet 2021, Hill et ses collaborateurs ont retiré leur méta-analyse et ont publié une mise à jour en novembre 2021 [Hill *et al.*, 2021b; Hill *et al.*, 2021c]. Comme illustré par la figure 1, la mise à jour de cette revue systématique démontre qu'en retirant l'article d'[Elgazzar *et al.*, 2020], la diminution significative de la mortalité de 51 % ($p=0,01$) observée originalement dans la cohorte ivermectine (histogramme rouge) était réduite à une diminution à la limite du seuil significatif ($p=0,05$) de 38 % (histogramme jaune). Et lorsque l'étude de [Niaee *et al.*, 2021] était à son tour retirée, la réduction de la mortalité tombait à des valeurs non significatives autour de 10 % ($p=0,66$) (histogramme vert clair). Les auteurs ont conclu que les effets bénéfiques de l'ivermectine sur la survie des patients atteints de COVID-19 rapportés jusqu'alors dépendaient de l'inclusion de deux études présentant un risque élevé de biais ou de fraudes médicales potentielles.

Figure 1 Diminution de la mortalité globale, selon la présence ou non des études d'Elgazzar et Niaee, d'après [Hill *et al.*, 2021c]



Néanmoins, plusieurs essais cliniques portant sur l'ivermectine en contexte de COVID-19 sont toujours en cours à travers le monde au moment de la préparation du présent document. En Israël, une étude clinique sur 100 patients atteints de COVID-19 de forme légère à modérée tente de mesurer la modulation de la période symptomatique induite par l'ivermectine (résultats attendus : fin d'année 2021). Aux États-Unis, un essai de phase II évalue l'évolution clinique sur 240 patients à haut risque traités par ivermectine immédiatement après un test positif à la COVID-19 (résultats attendus : mai 2022).

Dans ce contexte médiatico-scientifique et pour clarifier le rôle de l'ivermectine dans le traitement des patients atteints de COVID-19, l'INESSS a décidé de suivre l'avancement des connaissances et d'évaluer la place de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19. Suivant les éléments rapportés en introduction, la stratégie s'est concentrée sur la sélection de méta-analyses étudiant l'ivermectine en contexte de COVID-19 et excluant systématiquement les deux études de Niaee et Elgazzar.

1 MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que l'usage de l'ivermectine est efficace et sécuritaire pour traiter les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 ?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage de l'ivermectine dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : Revue rapide

Repérage des revues systématiques :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *treatment, ivermectine, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour le 22 septembre 2021) : PubMed (MEDLINE), Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour le 1^{er} novembre 2021) : Agences réglementaires canadienne (Santé Canada), américaine (FDA) et européenne (European Medicines Agency, EMA), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p. ex. Infectious Diseases Society of America, IDSA). Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé.

La stratégie de recherche documentaire est présentée en détail à l'annexe A.

Sélection des revues systématiques :

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

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

Inclusion	
Population	Adultes atteints par la COVID-19
Intervention	Ivermectine en complément au standard de soins
Comparateur	Placebo, standards de soins
Paramètres d'intérêt	Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, événements indésirables
Type de documents	Revue systématique (RS) avec méta-analyse. Seules les RS excluant à la fois les études de Niaee et Elgazzar sont incluses.
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020
Exclusion	
Population	Personnes ayant des maladies autres que la COVID-19
Devis	Autre que le type de documents inclus
Paramètres d'intérêt	Négativation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)
Études	Revue systématique (RS) incluant les études de Niaee ou de Elgazzar

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	Adultes atteints de la COVID-19
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations ou positions sur l'usage de l'ivermectine Modalités d'usage de l'ivermectine
Contexte de soins et pays	Milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé ou la structure économique et politique du pays est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques et des positions publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (tableau 5). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Qualité méthodologique

La qualité méthodologique des revues systématiques sélectionnées a été évaluée en utilisant la grille R-AMSTAR (voir l'annexe B).

Les niveaux de preuve mentionnés dans ce document font référence aux niveaux de preuve évalués par les auteurs des dites revues systématiques.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologies et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Depuis l'instauration en mars 2020 de la veille scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 258 notices portent sur l'ivermectine. De ce nombre, on constate 10 revues systématiques qui contiennent des méta-analyses (excluant la publication d'antérieure par Hill et ses collaborateurs [Hill *et al.*, 2021a]). Les 3 méta-analyses excluant les études de [Niaee *et al.*, 2021] et [Elgazzar *et al.*, 2020] ont été sélectionnées (voir l'annexe C). Tel que résumé dans l'annexe D, il s'agit de :

La méta-analyse de [Deng *et al.*, 2021], un travail canadien incluant 17 études cliniques. La méta-analyse de [Popp *et al.*, 2021], un travail allemand incluant 14 études cliniques. La méta-analyse révisée de [Hill *et al.*, 2021b], un travail anglais incluant 15 études cliniques.

Ces 3 méta-analyses font mention au total de 25 essais cliniques distincts (voir l'annexe D). Six études individuelles sont récurrentes aux 3 méta-analyses. La majorité (76 %) des 25 essais cliniques ont été réalisés dans des pays où le système de santé est peu comparable ou transférable à celui du Canada : 10 études ont été conduites en Asie, 6 en Amérique centrale ou du sud et 3 en Afrique, versus 6 pour l'Europe et l'Amérique du Nord¹ combinées. Selon la grille R-AMSTAR (voir l'annexe B pour les détails), le score de qualité est de 88 %, 97 % et 91 % respectivement pour les revues de [Deng *et al.*, 2021] ; [Popp *et al.*, 2021] et [Hill *et al.*, 2021b].

Pour résumer (les détails de chaque méta-analyse sont présentés à l'annexe E) :

- La majorité des études incluses dans les 3 méta-analyses correspond à des essais cliniques avec répartition aléatoire (ÉCRA) à double insu, soit 43 % pour Popp *et al.*, 59 % pour Deng *et al.* et 87 % pour Hill *et al.*
- Le nombre total de patients varie entre 1 678 (Popp *et al.*), 2 180 (Hill *et al.*) et 2 724 patients (Deng *et al.*), avec un minimum de 24 personnes et un maximum de 398 personnes par étude.
- Les doses d'ivermectine utilisées pour les traitements varient, avec des minimums et maximums de 3 et 24 mg (Deng *et al.*) ; 12 et 36 mg (Popp *et al.*) et 3 et 24 mg (Hill *et al.*). La durée de traitement varie entre 1 et 14 jours dans les revues par Deng *et al.* et Hill *et al.*, et entre 1 et 7 jours pour Popp *et al.*
- La proportion des patients hospitalisés dans les études primaires incluses varie de 64 % (Popp *et al.*) à environ 80 % (Hill *et al.* : 80 %; Deng *et al.* : 82 %). Les autres patients étaient traités en ambulatoire à l'exception d'une étude avec des patients traités en prophylaxie à leur domicile (Popp *et al.*). Les méta-analyses par Popp et ses collaborateurs ont été effectuées dans ces sous-groupes distincts de patients.

¹ Le Mexique n'a pas été inclus dans ce groupe.

- La proportion de patients atteints de COVID-19 de stade léger à modéré dans les études primaires incluses varie entre 65 % (Deng *et al.*), 73 % (Hill *et al.*) et 85 % (Popp *et al.*). Les autres patients étaient atteints de stade modéré à sévère.
- Pour les revues qui fournissent ces données, l'âge moyen des patients varie entre 34 et 66 ans, tandis que la proportion d'hommes varie entre 42 et 87 % (Deng *et al.*, Popp *et al.*).
- La majorité des études primaires incluses utilise comme comparateur à l'ivermectine dans le bras control un placebo seul ou avec les standards de soins (SDS) (Hill *et al.* : 87 %; Deng *et al.* : 71 %; Popp *et al.* : 57 %). Les autres comparateurs étaient le SDS seul ou le SDS avec l'hydroxychloroquine (HQ) et l'azitromycine (AZI) (2 études).

Analyse des résultats de la méta-analyse de Deng *et al.*

En septembre 2021, des chercheurs des universités d'Ottawa et de McMaster ont publié une revue systématique de la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine pour le traitement de la COVID-19 qui contient une méta-analyse de 17 essais cliniques [Deng *et al.*, 2021]. Les résultats de cette méta-analyse sont présentés ci-dessous par paramètre.

Durée d'hospitalisation : 4 ECRA, 699 patients atteints de COVID-19 (non sévères : 630 patients et sévères : 69 patients). En moyenne la durée d'hospitalisation est réduite de 0,08 jour chez les patients traités par l'ivermectine (IC à 95 % : - 4,17–4,33) en comparaison avec le groupe contrôle, en présence d'une forte hétérogénéité ($p < 0,01$) qui limite la validité de combiner ces essais.

Recours à l'assistance respiratoire : 11 ECRA, 1 741 patients atteints de COVID-19 (non sévères : 1 504 patients et sévères : 237 patients). Le rapport de cotes pour le recours à l'assistance respiratoire est de 0,94 (IC à 95 % : 0,45–1,96) pour les patients traités par l'ivermectine versus le groupe contrôle.

Mortalité (pas d'autres détails) : 13 ECRA, 2 196 patients atteints de COVID-19 (non sévères : 1 899 patients ou sévères : 297 patients). Le rapport de cotes pour la mortalité est de 0,77 (IC à 95 % : 0,50–1,19) pour les patients traités par l'ivermectine versus le groupe contrôle.

Innocuité (tous types confondus) : 10 ECRA, 1 767 COVID-19 patients atteints de COVID-19 (non sévères : 1 698 patients ou sévères : 69 patients). Le rapport de cotes pour l'expérience d'au moins un événement indésirable dans le groupe ivermectine versus le groupe contrôle est de 1,05 (IC 95 % : 0,62–1,80).

Résumé de la méta-analyse de Deng et al. :

L'ivermectine ne modifie pas de manière significative :

- **la durée d'hospitalisation** (très faible niveau de preuve)
- **le recours à l'assistance respiratoire** (niveau de preuve modéré)
- **l'incidence de la mortalité** (niveau de preuve modéré)
- **la probabilité d'au moins un événement indésirable** (niveau de preuve modéré)

Analyse des résultats de la méta-analyse de Popp et al.

En juillet 2021, des chercheurs de l'Hôpital Universitaire de Wuerzburg en Allemagne ont publié une revue systématique de la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine pour le traitement de la COVID-19 qui contient une méta-analyse de 14 essais cliniques [Popp et al., 2021]. Ces auteurs ont fait leurs analyses selon des sous-groupes distincts de patients (hospitalisés, en ambulatoire ou en prophylaxie). Les résultats de cette méta-analyse sont présentés ci-dessous.

• Chez des patients hospitalisés (stade modéré à sévère) :

Durée d'hospitalisation : 1 ECRA, 45 patients atteints de COVID-19. En moyenne la durée d'hospitalisation est réduite de 0,1 jour chez les patients traités par l'ivermectine (IC à 95 % : -2.43 – 2.23) en comparaison avec le groupe contrôle.

Recours à l'assistance respiratoire invasive dans les premiers 28 jours : 2 ECRA, 185 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour le recours à l'assistance respiratoire est de 0,55 (IC à 95 % : 0,11–2,59).

Mortalité (toutes causes confondues) à 28 jours : 2 ECRA, 185 patients atteints de COVID-19 de stade modéré. Le risque relatif pour la mortalité est de 0,60 (IC à 95 % : 0,14–2,51) pour les patients traités par l'ivermectine versus le groupe contrôle.

Innocuité (tous types confondus) dans les premiers 28 jours : 1 ECRA, 152 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour l'expérience d'au moins un événement indésirable est de 1,21 (IC 95 % : 0,5–2,97) dans le groupe ivermectine versus le groupe contrôle.

• Chez des patients en ambulatoire (stade léger) :

Recours à l'assistance respiratoire invasive dans les premiers 14 jours : 1 ECRA, 398 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour le recours à l'assistance respiratoire est de 2,97 (IC à 95 % : 0,12–72,5).

Mortalité (toutes causes confondues) à 28 jours : 2 ECRA, 422 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour la mortalité est de 0,33 (IC à 95 % : 0,01–8,05) pour les patients traités par l'ivermectine versus le groupe contrôle.

Innocuité (tous types confondus) dans les premiers 28 jours : 2 ECRA, 422 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour l'expérience d'au moins un événement

indésirable est de 0,95 (IC 95 % : 0,86–1,05) dans le groupe ivermectine versus le groupe contrôle.

• **Usage prophylactique (pour prévenir l'infection) :**

Mortalité à 28 jours : 1 ECRA, englobant 304 patients à haut risque d'infection par SARS-CoV-2. Le risque relatif pour la mortalité à 28 jours est non estimable en raison de l'absence de décès.

Résumé de la méta-analyse de Popp *et al.* :

- 1. Chez des patients hospitalisés, l'ivermectine ne modifie pas de manière significative :**
 - **la durée d'hospitalisation** (faible niveau de preuve)
 - **le recours à l'assistance respiratoire invasive dans les premiers 28 jours** (très faible niveau de preuve)
 - **l'incidence de mortalité à 28 jours** (très faible niveau de preuve)
 - **la probabilité d'au moins événement indésirable dans les 28 premiers jours** (très faible niveau de preuve)
- 2. Chez des patients en ambulatoire, l'ivermectine ne modifie pas de manière significative :**
 - **le recours à l'assistance respiratoire dans les premiers 14 jours** (très faible niveau de preuve)
 - **l'incidence de mortalité à 28 jours** (très faible niveau de preuve)
 - **la probabilité d'au moins un événement indésirable dans les premiers 28 jours** (faible niveau de preuve)
- 3. En prophylaxie, l'effet de l'ivermectine est non estimable sur :**
 - **l'incidence de mortalité à 28 jours** (très faible niveau de preuve)

Analyse des résultats de la méta-analyse révisée de Hill *et al.*

En novembre 2021, des chercheurs des Universités d'Oxford et de Liverpool et du Collège impérial de Londres en Angleterre ont publié une mise à jour de leur revue systématique parue en juillet 2021, en procédant à la méta-analyse de 15 essais cliniques [Hill *et al.*, 2021b]. Les résultats de cette mise à jour sont présentés ci-dessous. Au lieu d'attribuer un niveau de preuve, les auteurs ont exclu des essais cliniques ayant un haut risque de biais de ces analyses.

Durée d'hospitalisation : 3 ECRA, 329 patients atteints de COVID-19. En moyenne, la durée d'hospitalisation est réduite de -1,14 jour chez les patients traités par l'ivermectine (IC à 95 % : -2,27 – 0,00 ; p = 0,05) en comparaison avec le groupe contrôle.

Recours à l'assistance respiratoire : 6 ECRA, 1 059 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour le recours à l'assistance respiratoire est de 1,04 (IC à 95 % : 0,63-1,71) pour les patients traités par l'ivermectine versus le groupe contrôle.

Mortalité (pas d'autres détails) : 8 ECRA, 1 848 patients atteints de COVID-19. Le risque relatif pour la mortalité est de 0,70 (IC à 95 % : 0,29–1,65) pour le groupe ivermectine versus le groupe contrôle. Il n'y avait pas d'effet significatif sur la survie dans les deux sous-groupes de participants : COVID de stade léger/modéré (RR = 0,70 ; IC 95 % : 0,29–1,65 ; p = 0,41) et COVID de stade sévère (RR = 0,99 ; IC 95 % : 0,59–1,69 ; p = 0,98).

Résumé de la méta-analyse de Hill et al. :

L'ivermectine ne modifie pas de manière significative :

- **la durée d'hospitalisation** (résultat à la limite du non-significatif)
- **le recours à l'assistance respiratoire**
- **la mortalité**

La méta-analyse est limitée par un manque de comparabilité des données observé par les auteurs, les essais différant par le dosage d'ivermectine, la durée du traitement, les critères d'inclusion et les standards de soins utilisés comme comparateurs.

Un résumé des résultats des 3 méta-analyses est présenté dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Résumé des résultats obtenus dans les 3 méta-analyses sélectionnées

	Deng et al., 2021		
	<i>N études ; N participants</i>	<i>Résultat</i>	<i>Niveau de preuve</i>
Durée d'hospitalisation	4 ; 699	Non-significatif	Très faible
Recours à l'assistance respiratoire	11 ; 1 741	Non-significatif	Modéré
Mortalité	13 ; 2 196	Non-significatif	Modéré
Innocuité	10 ; 1 767	Profil sécuritaire	Modéré

1- Patients hospitalisés	Popp et al., 2021		
	<i>N études ; N participants</i>	<i>Résultat</i>	<i>Niveau de preuve</i>
Durée d'hospitalisation	1 ; 45	Non-significatif	Faible
Recours à l'assistance respiratoire	2 ; 185	Non-significatif	Très faible
Mortalité	2 ; 185	Non-significatif	Très faible
Innocuité	1 ; 152	Non-significatif	Faible

2- Patients en ambulatoire

Recours à l'assistance respiratoire	1 ; 398	Non-significatif	Très faible
Mortalité	2 ; 422	Non-significatif	Très faible
Innocuité	2 ; 422	Non-significatif	Faible

3- Traitement en prophylaxie

Mortalité	1 ; 304	Non-significatif	Très faible
------------------	---------	-------------------------	-------------

	Hill et al., révisé* 2021b	
	<i>N études ; N participants</i>	<i>Résultat</i>
Durée d'hospitalisation	3 ; 993	Non-significatif
Recours à l'assistance respiratoire	6 ; 1 059	Non-significatif
Mortalité	8 ; 1 848	Non-significatif

*Hill et ses collaborateurs n'ont pas attribué un niveau de preuve à leurs résultats.

Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la veille scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 6 documents présentant des prises de position quant à l'usage de l'ivermectine ont été répertoriés. Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau 4.

Compte tenu de l'état actuel des connaissances, que ce soit aux États-Unis avec la FDA et l'IDSA, au Canada avec la Santé Canada et en Europe avec l'EMA et l'*European Network for Health Technology Assessment* (EUNETHTA), aucune juridiction ni organisation ne se prononce en faveur de l'usage de l'ivermectine, en monothérapie ou en combinaison avec un autre médicament, pour le traitement pharmacologique de personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Tableau 4 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Juridiction	Recommandations
Canada – 31 août 2021 Santé Canada, 2021	Santé Canada avise la population canadienne de ne pas prendre d'ivermectine (pour usage vétérinaire ou humain) pour la prévention ou le traitement de la COVID-19. Il n'existe pas de données probantes montrant que l'utilisation d'ivermectine contre la COVID-19 (pour usage vétérinaire ou humain) est sûre et efficace.
États-Unis-FDA – 9 mars 2021 FDA, 2021	La FDA n'a pas autorisé ni approuvé l'utilisation de l'ivermectine pour prévenir ou traiter la COVID-19 chez l'humain ou l'animal.* Les données actuellement disponibles ne démontrent pas que l'ivermectine est efficace contre le COVID-19.* Prendre de fortes doses d'ivermectine est dangereux pour la santé.*
États-Unis-IDSA – 10 août 2021 IDSA, 2021	Chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, le panel de l'IDSA suggère de ne pas utiliser l'ivermectine en dehors du contexte d'un essai clinique. (Recommandation conditionnelle, très faible degré de certitude de preuve)* Chez les personnes en ambulatoire atteintes de COVID-19, le panel IDSA suggère de ne pas utiliser l'ivermectine en dehors du contexte d'un essai clinique. (Recommandation conditionnelle, certitude de preuve très faible)*
Europe – 22 mars 2021 EMA, 2021	L'EMA a examiné les dernières données sur l'utilisation de l'ivermectine pour la prévention et le traitement de la COVID-19 et a conclu que les données disponibles ne justifient pas son utilisation pour le COVID-19 en dehors d'essais cliniques de qualité.* Les médicaments à base d'ivermectine ne sont pas autorisés pour traiter la COVID-19 dans l'Union européenne, et l'EMA n'a reçu aucune demande pour une telle utilisation.*
Europe – 8 septembre 2021 EUNETHTA. 2021	Les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour soutenir l'utilisation de l'ivermectine contre la COVID-19 et nécessitent une validation dans des essais de plus grande envergure et de haute qualité évaluant.* Pour l'instant, les conclusions sur l'efficacité de l'ivermectine sont très incertaines.*

*traduction libre

3 CONCLUSION

L'intérêt pour l'utilisation de l'ivermectine pour traiter les patients atteints de la COVID-19 provient d'une seule étude en recherche fondamentale qui a suggéré que l'ivermectine pouvait être un agent antiviral contre le SARS-CoV-2 [Caly *et al.*, 2020], et ce, à des concentrations 100 fois supérieures à celles utilisées dans le cadre de traitements antiparasitaires. Malgré ces limitations, plusieurs essais cliniques ont été conduits dans des juridictions extérieures à l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Australie, et donc dans des systèmes de santé relativement peu comparables et transposables au Québec. Deux de ces études (Elgazzar *et al.* (2020) et Niaee *et al.* (2021)) ont démontré des bénéfices spectaculaires au niveau de la réduction de l'incidence de la mortalité, entraînant une promotion de son utilisation à titre préventif et curatif. Néanmoins, après réexamen, ces deux études ont été retirées pour cause de falsification de données et risque de biais importants. Par la suite, 3 revues systématiques avec méta-analyses de 23 essais cliniques distincts, excluant les études d'Elgazzar et Niaee, ont été retenues pour cette réponse rapide. Ces 3 méta-analyses démontrent notamment que l'ivermectine ne modifie pas de manière significative :

- la durée d'hospitalisation (niveaux de preuve scientifique très faible à faible)
- le recours à l'assistance respiratoire (niveaux de preuve scientifique très faible à modéré)
- la mortalité (niveaux de preuve scientifique très faible à modéré).
- la probabilité d'au moins un événement indésirable (niveaux de preuve scientifique faible à modéré).

Enfin, la position des autorités internationales et des sociétés savantes est unanime quant au fait de ne pas recourir à l'ivermectine pour le traitement de la COVID-19 en dehors d'essais cliniques de qualité.

D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation et pourraient permettre de mieux apprécier les effets potentiels de l'usage de l'ivermectine dans le traitement des personnes ayant la COVID-19.

RÉFÉRENCES

- Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, *et al.* Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol* 2021;93(10):5833-8.
- Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* 2021;103:214-6.
- Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, Alakaloko FM, Akase IE, Otrofanowei E, *et al.* Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. *Qjm* 2021;18:18.
- BBC. Ivermectin: How false science created a Covid 'miracle' drug. 2021;
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787.
- Camprubi D, Almuedo-Riera A, Marti-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subira C, *et al.* Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS ONE* 2020;15(11):e0242184.
- Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, *et al.* The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;32:100720.
- Chachar. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. 2021;
- Deng J, Zhou F, Ali S, Heybati K, Hou W, Huang E, Wong CY. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Qjm* 2021;
- Elgazzar, Hany, Youssef, Hafez, Moussawi MA, eltaweel. Efficacy and safety of Ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. . *Res Square* 2020;
- FDA. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. 2021;
- Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, Araujo JV, de Lima Moreira A, Araujo AMM, *et al.* Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health* 2021;115(4):235-42.

- Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso E-A, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, *et al.* Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021:2021.02.18.21252037.
- Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, *et al.* Erratum: Expression of Concern: "Meta-analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection". Open forum infect 2021a;8(8):ofab394.
- Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, *et al.* Meta-analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection. Open Forum Infect Dis 2021b;8(11):ofab358.
- Hill A, Pilkington V, Mirchandani M. Ivermectin for COVID-19: addressing potential bias and medical fraud. Res Square 2021c;
- Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. Archivos de Bronconeumologia 2020;56(12):828-30.
- Kishoria. Ivermectin as adjuvant to hydroxychloroquine in patients resistant to standard treatment for SARS-CoV-2: results of an open-label randomized clinical study. Indian Journal of Research 2020;
- Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, *et al.* Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. EClinicalMedicine 2021;37:100959.
- Lawrence. Why Was a Major Study on Ivermectin for COVID-19 Just Retracted? 2021a;
- Lawrence. The lesson of ivermectin: meta-analyses based on summary data alone are inherently unreliable. Nature Medicine 2021b;
- Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama 2021;325(14):1426-35.
- Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir A, Sayeed S, *et al.* Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. J Int Med Res 2021;49(5):3000605211013550.
- Mohan A, Tiwari P, Suri TM, Mittal S, Patel A, Jain A, *et al.* Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-centre randomized, placebo-controlled trial. J Infect Chemother 2021;25:25.
- Molento MB. Ivermectin against COVID-19: The unprecedented consequences in Latin America. One Health 2021;13:100250.
- NewYorkTimes. Ohio Judge Reverses Order Requiring Covid Patient to Be Given Ivermectin. 2021;

- Niaee, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Karampour A, *et al.* Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2021;14(6):266-73.
- Okumus N, Demirturk N, Cetinkaya RA, Guner R, Avci IY, Orhan S, *et al.* Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):411.
- Petkov. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating Efficacy, Safety and Tolerability of Ivermectin HUVE-19 in Patients with Proven SARS-CoV-2 Infection (Covid-19) and Manifested Clinical Symptoms. 2021;
- Podder. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *J Med Science* 2020;
- Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, *et al.* Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD015017.
- Pott-Junior H, Paoliello MMB, Miguel AQC, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, *et al.* Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicol Rep* 2021;8:505-10.
- Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2021;159(1):85-92.
- Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, *et al.* Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. *J Pharm Pharm Sci* 2021;24:343-50.
- Reardon S. Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. *Nature* 2021;596(7871):173-4.
- SantéCanada. L'ivermectine n'est pas homologuée pour la prévention ni pour le traitement de la COVID-19 et peut entraîner de graves problèmes de santé. 2021;
- Santin AD, Scheim DE, McCullough PA, Yagisawa M, Borody TJ. Ivermectin: a multifaceted drug of Nobel prize-honoured distinction with indicated efficacy against a new global scourge, COVID-19. *New microbes new infect* 2021;43:100924.
- Schwartz. Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19, A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021:2021.05.31.21258081.
- Shah Bukhari KH, Asghar A, Perveen N, Hayat A, Mangat SA, Butt KR, *et al.* Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. *medRxiv* 2021:2021.02.02.21250840.

- Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, *et al.* Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Ther* 2021;43(6):1007-19.
- Shoumann WM, Hegazy AA, Nafae RM, Ragab MI, Samra SR, AnasIbrahim D, *et al.* Use of ivermectin as a potential chemoprophylaxis for covid-19 in egypt: A randomised clinical trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2021;15(2):OC27-OC32.
- TheGuardian. Ivermectin frenzy: the advocates, anti-vaxxers and telehealth companies driving demand. 2021;
- Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, *et al.* Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):635.
- Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J* 2012;443(3):851-6.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 22 septembre 2021	
Limites : 2020-; anglais, français	
1	Ivermectin/
2	(cardomec OR diapec OR efacti OR epimek OR eqvalan OR eqvalen OR ivermectin* OR ivermectol OR ivexterm OR ivomec OR mectizan OR mk-933 OR mk933 OR oramec OR quanox gotas OR revectina OR securo OR skllice OR soolantra OR stromectol).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	Coronavirus Infections/ OR COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 Variants/
5	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)))ti,ab,kf,kw OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
6	4 OR 5
7	3 AND 6
8	Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)
9	7 NOT 8
10	Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR letter* OR reply OR replies).ti
11	9 NOT 10

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 22 septembre 2021	
Limites : 2020-; anglais, français	
1	*Ivermectin/
2	(cardomec OR diapec OR efacti OR epimek OR eqvalan OR eqvalen OR ivermectin* OR ivermectol OR ivexterm OR ivomec OR mectizan OR mk-933 OR mk933 OR oramec OR quanox gotas OR revectina OR securo OR skllice OR soolantra OR stromectol).ti,ab,kf
3	1 OR 2
4	Coronavirus Disease 2019/ OR Coronavirus Infection/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/
5	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)))ti,ab,kf,kw OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
6	4 OR 5
7	3 AND 6

Embase (Ovid) Date du repérage : 22 septembre 2021 Limites : 2020-; anglais, français	
8	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
9	7 NOT 8
10	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR letter* OR reply OR replies).ti
11	9 NOT 10
12	Conference Abstract.pt
13	11 NOT 12

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials Date du repérage : 22 septembre 2021 Limites : 2010-; anglais, français	
1	(cardomec OR diapec OR efecti OR epimek OR eqvalan OR eqvalen OR ivermectin* OR ivermectol OR ivexterm OR ivomec OR mectizan OR mk-933 OR mk933 OR oramec OR quanox gotas OR revectina OR securo OR skllice OR soolantra OR stromectol).ti,ab,kw
2	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab,kw OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 AND 2

ANNEXE B

Évaluation des revues systématiques sectionnées - Grille R-AMSTAR détaillée

	Deng, 2021	Popp, 2021	Hill, 2021
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni ?	4	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes ?	4	4	2
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?	4	4	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	3	4	4
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?	4	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?	3	3	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	3	4	3
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	4	4	4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	3	4	3
Total	40	44	37
Pourcentage	88 %	97 %	78 %

ANNEXE C

Sélection des revues systématiques selon l'inclusion ou non des études par Elgazzar et Niaee

Premier auteur	Année	Pays des auteurs	N études	Elgazzar et al.	Niaee et al.	Mortalité	Niveau de preuve
Bartoszeko	2021	Canada	3	+	-	Non étudiée	s. o.
Bryant	2021	R-U	24	+	+	Réduite	Modéré
Cruciani	2021	Italie	11	+	+	Réduite	Faible
Hill*	2021	R-U	24	+	+	Réduite	Modéré
Kow	2021	Malaisie / R-U / Australie / Pakistan	6	+	+	Réduite	Très faible
Hariyanto	2021	Indonésie	19	+	+	Réduite	Faible
Zein	2021	Indonésie	9	+	+	Réduite	Très faible
Karale	2021	Inde / ÉU	44	-	+	Réduite	Très faible
Deng	2021	Canada	17	absent	absent	non-significatif	Modéré
Popp	2021	Allemagne	14	absent	absent	non-significatif	Très faible
Hill**	2021	R-U	15	absent	exclus	non-significatif	s. o.

s. o. : sans objet.

*Hill et al., 2021a; **Hill et al., 2021b.

ANNEXE D

Origine, référence et récurrence des études incluses dans les 3 revues systématiques sélectionnées

	Pays	Deng <i>et al.</i> , 2021 (n=17)	Popp <i>et al.</i> , 2021 (n=14)	Hill <i>et al.</i> , 2021b (n = 15)
1	Égypte	[Abd-Elsalam <i>et al.</i> , 2021]	-	[Abd-Elsalam <i>et al.</i> , 2021]
2	Bangladesh	[Ahmed <i>et al.</i> , 2021]	[Ahmed <i>et al.</i> , 2021]	[Ahmed <i>et al.</i> , 2021]
3	Nigeria	[Babalola <i>et al.</i> , 2021]	-	Babalola 2021
4	Espagne	[Camprubi <i>et al.</i> , 2020]	-	-
5	Espagne	[Chaccour <i>et al.</i> , 2021]	[Chaccour <i>et al.</i> , 2021]	[Chaccour <i>et al.</i> , 2021]
6	Pakistan	-	[Chachar, 2021]	-
7	Brésil	[Galan <i>et al.</i> , 2021]	-	[Galan <i>et al.</i> , 2021]
8	Mexique	-	[Gonzalez <i>et al.</i> , 2021]	[Gonzalez <i>et al.</i> , 2021]
9	Bangladesh	[Khan <i>et al.</i> , 2020]	-	-
10	Inde	-	[Kishoria, 2020]	-
11	Argentine	[Krolewiecki <i>et al.</i> , 2021]	[Krolewiecki <i>et al.</i> , 2021]	[Krolewiecki <i>et al.</i> , 2021]
12	Colombie	[Lopez-Medina <i>et al.</i> , 2021]	[Lopez-Medina <i>et al.</i> , 2021]	[Lopez-Medina <i>et al.</i> , 2021]
13	Bangladesh	[Mahmud <i>et al.</i> , 2021]	-	[Mahmud <i>et al.</i> , 2021]
14	Inde	[Mohan <i>et al.</i> , 2021]	[Mohan <i>et al.</i> , 2021]	[Mohan <i>et al.</i> , 2021]
15	Turquie	[Okumus <i>et al.</i> , 2021]	[Okumus <i>et al.</i> , 2021]	-
16	Bulgarie	-	-	[Petkov, 2021]
17	Bangladesh	-	[Podder, 2020]	-
18	Brésil	[Pott-Junior <i>et al.</i> , 2021]	[Pott-Junior <i>et al.</i> , 2021]	-
19	États-Unis	[Rajter <i>et al.</i> , 2021]	-	-
20	Inde	[Ravikirti <i>et al.</i> , 2021]	[Ravikirti <i>et al.</i> , 2021]	[Ravikirti <i>et al.</i> , 2021]
21	Israël	-	-	[Schwartz, 2021]
22	Iran	[Shahbaznejad <i>et al.</i> , 2021]	-	[Shahbaznejad <i>et al.</i> , 2021]
23	Pakistan	-	[Shah Bukhari <i>et al.</i> , 2021]	-
24	Égypte	-	[Shoumann <i>et al.</i> , 2021]	-
25	Argentine	[Vallejos <i>et al.</i> , 2021]	-	[Vallejos <i>et al.</i> , 2021]

Note : Le surlignement en bleu pâle fait référence aux études citées dans 2 revues systématiques (9 études sur 25). Le surlignement en jaune pâle fait référence aux études citées dans les 3 revues systématiques (6 études sur 25). Les pays en gras et italiques font référence aux systèmes de santé ou structures économiques et politiques comparables au Canada.

ANNEXE E

Caractéristiques des revues systématiques sélectionnées

Revue systématique #1 :		
Auteurs, année, référence		[Deng et al., 2021]
Journal, plateforme		Quarterly Journal of Medicine (QJM)
Pays		International : 11 pays (1 nord-américain ; 2 européens, 3 asiatiques, 3 sud-américains, 2 africains)
Nombre d'études		17
Période de recherche documentaire		1 ^{er} janvier 2020 au 1 ^{er} septembre 2021
Type de devis		10 ECRA à double insu 1 ECRA à simple insu 3 ECRA ouvert 3 cohortes rétrospectives (pas inclus dans les résultats présentés dans cette réponse rapide)
N TOTAL		2 724
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes en ambulatoire (3 études) ou hospitalisés (14 études) pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR ; COVID-19 active ou symptomatique, de stade léger à modéré (11 études) ou modéré à sévère (5 études)
	Âge moyen	Minimum : 34,3 ans, maximum : 66,2 ans
	% homme	Minimum : 45,6, maximum : 87 ; moyenne à travers les études : 60,1
Critères d'exclusion de la revue		Toute publication autre qu'une étude primaire (p. ex. revue, méta-analyse) Études in vitro ou chez l'animal Autres conditions que la COVID-19 Utilisation d'ivermectine en traitement prophylactique Articles en version pré-imprimés Articles non révisés par un comité de relecture
Intervention		Ivermectine (par voie orale) ; minimum dosage : 3 mg ; 200 µg/kg, maximum : 24 mg ; 600 µg/kg Durée de traitement ; minimum : 1 j, maximum : 14 j
Comparateur		Standards de soins seuls (SDS) (3 études) Placébo seul (4 études) SDS + placebo (8 études) SDS + hydroxychloroquine et azithromycine (2 études)
Paramètres d'intérêts		Durée d'hospitalisation Recours à l'assistance respiratoire Mortalité Innocuité : la probabilité d'au moins un événement indésirable (tous types confondus)

Revue systématique #1 :	
Limites et biais	Les auteurs ont observé une hétérogénéité significative dans les méta-analyses d'ECRA pour la durée de l'hospitalisation. De plus, le nombre d'études rapportant la durée d'hospitalisation étant limité, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Le niveau GRADE a été ajusté en présence d'un risque de biais, d'imprécision, d'incohérence ou d'hétérogénéité. Des inquiétudes sur le risque de plusieurs types de biais ont été relevées pour près de 75 % des ECR (10/14).

Revue systématique #2 :		
Auteurs, année, référence		[Popp <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		Cochrane Database of Systematic Reviews
Pays		International – 10 pays (2 européens, 3 asiatiques, 4 sud-américains, 1 africain)
Nombre d'études		14
Période de recherche documentaire		1 ^{er} janvier 2020 au 26 mai 2021
Type de devis		8 ECRA ouvert 6 ECRA à double insu
N TOTAL		1 678
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes traités en prophylaxie à risque d'infection par SARS-CoV-2 (1 étude), ou en ambulatoire (4 études) ou hospitalisés (9 études) pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR ou le test d'antigène ; de stade léger à modéré (11 études) ou modéré à sévère (2 études).
	Âge moyen	43 ans à travers les études ; minimum : 35 ans, maximum : 62 ans
	% homme	Minimum : 42, maximum : 85 ; moyenne à travers les études : 59
Critères d'exclusion de la revue		Autres maladies virales que la COVID-19 Ivermectine en combinaison avec un autre traitement Comparateur sans efficacité Conception d'ECR non standard (étude croisée, randomisation en grappes) Études sans une présentation des données solides et valides sur la conception de l'étude, les caractéristiques des participants, les interventions et les résultats
Intervention		Ivermectine (par voie orale) ; minimum dosage : 12 mg ; 100 µg/kg, maximum : 36 mg ; 600 µg/kg Durée de traitement : minimum : 1 j, maximum : 7 j
Comparateur		Standards de soins seuls (SDS) (4 études) Placébo seul (3 études) SDS + placebo (5 études) SDS + hydroxychloroquine et azithromycine (2 études)

Revue systématique #2 :	
Paramètres d'intérêts	Durée d'hospitalisation Recours à l'assistance respiratoire dans les premiers 14 ou 28 jours Mortalité à 28 jours Innocuité : probabilité d'au moins un événement indésirable (tous types confondus) dans les premiers 28 jours
Limites et biais	La confiance des auteurs dans les preuves est très faible parce qu'ils n'ont pu inclure que 14 études avec peu de participants et peu d'événements, comme les décès ou le besoin d'assistance respiratoire. Les méthodes différaient entre les études et elles ne rapportaient pas des éléments importants comme la qualité de vie. La plupart des résultats des études présentaient des risques de biais (selon le <i>Cochrane risk of bias tool 2</i>). Les études à haut risque de biais ont été exclues des méta-analyses principales.

Revue systématique #3 :		
Auteurs, année, référence		[Hill et al., 2021b]
Journal, plateforme		Open Forum Infectious Diseases
Pays		International – 12 pays (3 européens, 3 asiatiques, 4 sud-américains, 2 africains)
Nombre d'études		15
Période de recherche documentaire		décembre 2020 au juillet 2021
Type de Devis		13 ECRA à double insu 2 ECRA ouvert
N TOTAL		2 180
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes traités, en ambulatoire (3 études) ou hospitalisés (12 études) pour une COVID-19 confirmée par RT-PCR ; COVID-19 active ou symptomatique ; de stade léger - modéré (11 études) ou modéré - sévère (4 études).
	Âge moyen	non précisé
	% homme	non précisé
Critères d'exclusion de la revue		Essais cliniques non randomisés ou non contrôlés Études cas-témoins Études incomplètes Études terminées sans résultats publiés Études où les auteurs n'ont pas obtenu de réponses aux questions adressées par l'équipe de la revue Traitement prophylactique
Intervention		Ivermectine (par voie orale) ; minimum dosage : 3 mg; 300 µg/kg, maximum : 24 mg; 600 µg/kg Durée de traitement ; minimum : 1 j, maximum : 14 j

Revue systématique #3 :	
Comparateur	Standards de soins seuls (SDS) (2 études) Placébo seul (6 études) SDS + placébo (7 études)
Paramètres d'intérêts	Durée d'hospitalisation Recours à l'assistance respiratoire Mortalité
Limites et biais	La principale limite de cette méta-analyse est la comparabilité des données, les études différant par le dosage, la durée du traitement et les critères d'inclusion. En outre, les standards de soins utilisés dans le groupe témoin différaient d'un essai à l'autre. Chaque essai individuel était petit en taille, et un large éventail de types de population ont été inclus.

**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

