

Journal pré-épreuve



L'effet de l'ivermectine sur la charge virale et la viabilité de la culture dans le traitement précoce des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 léger - Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo

Asaf Biber, Geva Harmelin, Dana Lev, Li Ram, Amit Shaham, Itai Nemet, Limor Kliker, Oran Erster, Michal Mandelboim, Eli Schwartz

IIP : S1201-9712(22)00399-X
EST CE QUE JE: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.003>
Référence: IJID 6299

Apparaître dans: *Journal international des maladies infectieuses*

Date de réception: 9 mai 2022
Date de révision : 19 juin 2022
Date d'acceptation : 2 juillet 2022

Veillez citer cet article comme suit : Asaf Biber , Geva Harmelin , Dana Lev , Li Ram , Amit Shaham , Itai Nemet , Limor Kliker , Oran Erster , Michal Mandelboim , Eli Schwartz , L'effet de l'ivermectine sur la charge virale et la viabilité de la culture en début de traitement des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 léger - Un essai randomisé en double aveugle contre placebo, *Journal international des maladies infectieuses* (2022), faire : <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.003>

Il s'agit d'un fichier PDF d'un article qui a subi des améliorations après acceptation, telles que l'ajout d'une page de couverture et de métadonnées, et la mise en forme pour la lisibilité, mais ce n'est pas encore la version définitive de l'enregistrement. Cette version fera l'objet d'une révision, d'une composition et d'une révision supplémentaires avant d'être publiée dans sa forme finale, mais nous fournissons cette version pour donner une première visibilité à l'article. Veuillez noter que, pendant le processus de production, des erreurs peuvent être découvertes qui pourraient affecter le contenu, et toutes les clauses de non-responsabilité qui s'appliquent à la revue s'appliquent.

©2022 Publié par Elsevier Ltd pour le compte de la Société internationale des maladies infectieuses.
Ceci est un article en libre accès sous licence CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Points forts

- La réorientation des médicaments est une approche souhaitable pour lutter contre un nouvel agent pathogène.
- La valeur de l'ivermectine en tant qu'agent anti-SARS-CoV-2 est discutable.
- Notre étude montre que le traitement à l'ivermectine a diminué la charge virale et la viabilité de la culture.
- Ceux-ci peuvent refléter une activité anti-SARS-CoV-2 de l'ivermectine.
- D'autres études sont nécessaires pour explorer son rôle dans la lutte contre le COVID.

Journal Pre-proof

L'effet de l'ivermectine sur la charge virale et la viabilité de la culture dans le traitement précoce des non-patients hospitalisés avec COVID-19 léger - Un placebo randomisé en double aveugle-essai contrôlé.

Asaf Biber^{1,2}, Géva Harmelin³, Dana Lev^{1,2}, Li Ram³, Amit Shaham³Ital, Némét⁴, Limor Kliker⁴, Oran Erster⁴, Michal Mandelboim^{2,4}#, Eli Schwartz^{1,2}#.

1. Le Centre de médecine géographique et des maladies tropicales, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israël.
2. Faculté de médecine Sackler, Université de Tel Aviv, Tel Aviv, Israël.
3. Médecine d'urgence, Centre médical Sheba, Ramat Gan, Israël.
4. Laboratoire central de virologie, ministère de la Santé, Ramat Gan, Israël.

Ces auteurs ont également contribué à l'étude.

Nombre de mots : 3161

Auteur correspondant:

Pr Eli Schwartz MD, DTMH

Le Centre de médecine géographique et des maladies tropicales

Centre médical Chaim Sheba, Tel Hashomer 52621, Israël

Tél/Fax :+ 972-3-5308456 E-mail : elischwa@tauex.tau.ac.il

Résumé

Objectifs-L'ivermectine, agent antiparasitaire, possède également des propriétés antivirales. Notre objectif était de évaluer si l'ivermectine a une activité anti-SARS-CoV-2.

Méthodes-L'essai en double aveugle a comparé des patients recevant de l'ivermectine pendant trois jours vs. placebo chez des patients adultes COVID-19 non hospitalisés. RT-PCR à partir d'un prélèvement nasopharyngé a été obtenue au recrutement puis tous les deux jours pendant au moins 6 jours. Le critère principal était réduction de la charge virale au sixième jour, reflétée par un niveau Ct > 30 (niveau non infectieux). La le critère de jugement principal était étayé par la détermination de la viabilité de la culture virale.

Résultats-Sur 867 patients dépistés, finalement 89 étaient évaluable selon le protocole (47 ivermectine et 42 placebo). Au jour 6, l'OR était de 2,62 (IC à 95 % : 1,09-6,31) dans le bras ivermectine atteignant le point final. Dans un modèle de régression logistique multivariable, la probabilité d'un test négatif au sixième jour était 2,28 fois plus élevé dans le groupe ivermectine mais n'atteignent la signification qu'au jour 8 (OR 3,70 ; IC à 95 % : 1.19-11.49, p=0.02). La viabilité de la culture aux jours deux à six était positive chez 13,0 % (3/23) des échantillons d'ivermectine contre 48,2 % (14/29) dans le groupe placebo (p = 0,008).

Conclusions-Il y avait des charges virales plus faibles et des cultures moins viables dans le groupe ivermectine, qui montre son activité anti-SARS-CoV-2. Cela pourrait conduire à réduire la transmission chez ces patients et encourager d'autres études avec ce médicament.

L'étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov : NCT 04429711.

Arrière plan

L'ivermectine est un agent antiparasitaire à large spectre approuvé par la FDA, initialement approuvé pour l'homme en 1987 pour traiter l'onchocercose, décernant aux découvreurs le prix Nobel of Medicine en 2015. Son utilisation principale est le traitement des infections causées par les parasites ascaris. Au fil des ans, le spectre s'est élargi pour inclure une variété d'infections cutanées parasitaires, telles que comme la gale. (Laing et al., 2017)

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études in vitro ont montré son activité antivirale contre un large éventail de virus, principalement des virus à ARN dont le VIH, la grippe et plusieurs flavivirus tels que Virus de la dengue (DENV), Zika et virus du Nil occidental. (Caly et al., 2012 ; Götz et al., 2016 ; Lundberg et al., 2013 ; Tay et al., 2013 ; Wagstaff et al., 2012) L'ivermectine a été testée in vitro contre le SRAS-CoV-2 et a montré une réduction d'environ 5000 fois (99,8 %) de l'ARN viral après 48 heures. (Caly et al., 2020) Cependant, il a été critiqué que le dosage utilisé dans l'étude ne puisse pas être atteint avec le dose actuellement approuvée et son activité anti-SRAS-CoV-2 chez l'homme n'a jamais été prouvé. (Bray et al., 2020)

L'ivermectine possède en outre des propriétés anti-inflammatoires (Zhang et al., 2008) Depuis le excessif on pense que la réponse inflammatoire au SRAS-CoV-2 est une cause majeure de gravité de la maladie et décès chez les patients atteints de COVID-19, l'ivermectine peut avoir une valeur supplémentaire en plus de son effet antiviral Propriétés. (Mehta et al., 2020)

Avec son bon profil de sécurité, l'ivermectine est un traitement potentiel contre le COVID-19 dans ses différentes étapes. Certaines études cliniques et méta-analyses ont montré des résultats bénéfiques concernant

résultats et la durée de l'excrétion virale, mais la plupart d'entre eux manquent d'un niveau élevé de méthodologie rigoureuse. (Bryant et al., 2021 ; Hill et al., 2022 ; Padhy et al., 2020 ; Zein et al., nd)

Ici, nous avons mené un essai contrôlé randomisé en double aveugle pour évaluer si l'ivermectine montre une activité anti-SRAS-Cov-2 comme en témoigne le raccourcissement de l'excrétion virale, dans les non-patients hospitalisés au stade précoce de l'infection au COVID-19. De plus, nous avons pu tester et pour montrer l'impact de l'ivermectine sur la viabilité de la culture.

Méthodes

Éthique

L'approbation de l'Institutional Review Board (IRB) a été donnée par l'IRB du Sheba Medical Center (7156/20). Un consentement éclairé écrit a été reçu de chaque personne participante avant recrutement.

Étudier le design

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle pour évaluer l'efficacité de l'ivermectine dans réduction de l'excrétion virale chez les patients COVID-19 légers à modérés. L'étude a été menées dans des hôtels situés à Tel-Aviv, Jérusalem et Ashkelon Israël, qui ont été désignées comme installations d'isolement pour les patients COVID-19 légers à modérés, ne nécessitant pas d'oxygène.

Population étudiée

Les patients étaient éligibles pour l'inscription à l'étude s'ils avaient 18 ans ou plus ; ne pas Enceinte; avec confirmation moléculaire du COVID-19 par RT-PCR ; et avec l'intention de

inclure uniquement ceux qui ont reçu des résultats dans les trois premiers jours suivant l'apparition des symptômes.

Cependant, en raison du retard (trois à quatre jours) dans le test des participants et des résultats retardés

en revenant des laboratoires, nous avons prolongé le délai jusqu'à sept jours à compter de l'apparition des symptômes.

Étant donné que notre résultat principal était le changement de l'excrétion virale (tel que reflété par la valeur Ct),

des cas asymptomatiques ont également été inclus dans les cinq jours suivant le diagnostic moléculaire.

Les patients étaient exclus s'ils pesaient moins de 40 kg, présentaient une allergie connue au médicament, ne pouvaient pas

prendre des médicaments par voie orale ou participer à un autre ECR pour le traitement de la COVID-19. En outre,

les patients qui avaient des résultats de RT-PCR post-randomisation avec une valeur Ct (seuil du cycle) > 35 en première

deux tests consécutifs ont été exclus pour une analyse plus approfondie. Les patients avec des comorbidités de

maladies cardiovasculaires, diabète, maladies respiratoires chroniques (à l'exclusion des

l'asthme), l'hypertension et/ou le cancer ont été inclus et définis comme des patients à haut risque.

Randomisation

La randomisation dans un rapport 1:1, dans une méthode de randomisation simple, a été effectuée par ordinateur.

programme généré à l'aide de randomization.com

(<http://www.jerrydallal.com/random/randomize.htm>) par le coordinateur de recherche clinique (CRC),

aveuglé au reste de l'équipe d'étude. Ce CRC ne recrutait pas de patients et le nombre

les flacons de pilules n'étaient disponibles que pour les médecins qui recrutait. L'enveloppe avec le

les codes de randomisation n'ont été ouverts qu'à la fin de l'étude.

Les patients affectés au bras d'intervention ont reçu de l'ivermectine selon un schéma posologique

poids; les patients pesant entre 40 et 69 kg ont reçu quatre comprimés (=12 mg) par jour et

les patients pesant \geq 70 kg ont reçu cinq comprimés (= 15 mg) par jour, tous pendant trois jours. Patients assignés

au bras placebo ont reçu le même nombre et la même apparence de pilules par poids par jour, pour trois jours. Ils ont été guidés pour prendre les pilules une heure avant un repas. Les enquêteurs et les patients ont été aveuglés à l'affectation.

Intervention

Le jour de la randomisation et du début du traitement, les patients ont été testés pour le SRAS-CoV-2 par réaction en chaîne par polymérase de la transcriptase inverse (RT-PCR) à partir d'écouvillons nasopharyngés (NP) (jour zéro). Les tests ont ensuite été administrés tous les deux jours du sixième au quatorzième jour, à moins que les patients ont été libérés plus tôt des installations d'isolement. Le protocole a été amendé au début de septembre lorsque le ministère de la Santé a modifié la politique d'isolement et autorisé les personnes infectées les patients quittent l'établissement dix jours après l'apparition des symptômes sans autre test. À ce point des tests aux jours deux et quatre ont été ajoutés au protocole.

Étant donné que les résultats du test pourraient avoir été influencés par l'examineur qui a effectué le prélèvement et avec des différences entre les laboratoires, (Basso et al., 2020 ; Carroll et McNamara, 2021) un petit nombre de praticiens formés ont été affectés à l'obtention de l'écouvillon pendant tout l'essai et ont été chargé d'utiliser une technique uniforme. De plus, tous les tests RT-PCR, y compris la vérification que patients étaient positifs au jour zéro, ont été menées par le même laboratoire, à l'Israel Central Laboratoire de virologie du ministère de la Santé (situé au centre médical Sheba).

Les patients ont été suivis quotidiennement par téléphone jusqu'à leur sortie. On a demandé aux patients si ils ont pris les pilules comme indiqué, s'ils ont remarqué un effet indésirable après le traitement et si il n'y avait aucun suivi des symptômes.

De manière inattendue, certains patients isolés dans les hôtels en tant que patients positifs vérifiés ont été trouvés à la limite ou négatif lors de notre test RT-PCR (Figure 1). Par conséquent, le patient qui avait des résultats de RT-PCR avec une valeur Ct (seuil de cycle) > 35 dans les deux premiers tests RT-PCR consécutifs ont été exclus (deux tests consécutifs ont été effectués afin de s'assurer qu'un test limite n'était pas à un stade très précoce de la maladie, mais plutôt qu'ils ont déjà été guéris ou ont été envoyés à l'hôtel par des résultats erronés), et un nombre équivalent de patients ont ensuite été recrutés. Cela a été modifié par l'IRB en novembre 2020.

Résultats

Le critère d'évaluation clinique principal était la clairance virale à la suite d'un prélèvement de diagnostic effectué le sixième jour (troisième jour après la fin du traitement), dans le groupe d'intervention par rapport au placebo. Bien que la PCR négative soit définie en Israël avec Ct>40, et limite comme niveau Ct>35, il a été constaté que l'atteinte de ce niveau peut prendre quelques semaines. D'autre part, au stade précoce de la pandémie, des preuves significatives de la pandémie ont montré qu'un état non infectieux est généralement atteint au Ct >30, (Brown et al., 2020 ; Bullard et al., 2020 ; Gilad et al., 2021 ; Poopalasingam et al., 2022 ; Wölfel et al., 2020) et donc le temps d'isolement en Israël a été modifié en septembre 2020 et a été réduit à 10 jours sans rechercher de résultats négatifs complets. Par conséquent, nous avons défini un test négatif à un niveau non infectieux tel que mesuré par RT-PCR de valeurs Ct > 30 (moins de 3.4×10^4 copies virales par réaction, égales à moins de 10^6 copies/ml).

Analyse de la viabilité de la culture: Vers la fin de notre étude (janvier 2021) le laboratoire central de virologie a établi une unité de niveau de biosécurité 3 (BSL-3), nous permettant de cultiver le virus. Depuis que le milieu positif des patients participants ont été conservés à -80°C, nous avons pu les mettre en culture. Ainsi, un point final de viabilité de la culture aux jours deux à six après l'intervention a été ajouté.

Test PCR

La présence de l'ARN du SRAS-CoV-2 a été détectée à l'aide du Seegene Allplex CoV19 kit de détection, selon les instructions du fabricant (voir supplément). Le test détecte trois gènes viraux : enveloppe (E), nucléocapside (N) et ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp).

Pour chaque échantillon, le niveau de Ct a été défini comme le niveau de Ct de la charge virale la plus élevée (faible Ct).

Cultures in vitro

Les échantillons positifs (valeurs Ct ≤ 30) ont été stockés à -80°C et ont été décongelés pour la culture sur Vero E6 cellules à 37°C pendant sept jours, comme détaillé dans les méthodes supplémentaires.

Méthodes statistiques

Taille de l'échantillon: D'après les données publiées par le ministère de la Santé au moment du début de l'étude, nous nous attendions à ce que moins de 10 % des patients au sixième jour présentent un test RT-PCR négatif. Avec le médicament interventionnel, nous nous attendions à une réduction d'au moins 25% de la proportion de cas positifs. Ainsi, en considérant une diminution potentielle de 90 % à 67,5 % (diminution de 25 %), avec une puissance $(1-\beta)$ de 80 % à un niveau de signification de 5 % ($\alpha = 0,05$), un échantillon minimal de 96 participants au total, était nécessaire pour détecter une différence statistiquement significative. Par conséquent, 48 patients étaient nécessaires pour chaque bras d'étude.

Analyses statistiques: Analyse statistique a été réalisé par l'Unité de Biostatistiques et Biomathématiques, Institut Gertner, Centre médical Sheba, Tel-Hashomer, Israël. L'intention de traiter modifiée (mITT) comprenait tous les patients assignés au hasard qui avaient des résultats positifs après recrutement, cependant notre analyse principale a été faite par analyse par protocole excluant ceux qui

perdu de vue sans autre résultat de test. Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne \pm écart type ou comme médiane et écart interquartile. Les variables catégorielles sont présentées comme N (%). Les différences entre les groupes ivermectine et placebo ont été évaluées à l'aide d'un test du chi carré et test t, respectivement pour les données catégorielles et continues. Où fréquences de tabulation croisée étaient inférieurs à cinq, le test exact de Fisher a été utilisé. Un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé pour déterminer l'impact de l'ivermectine tout en contrôlant l'âge, le sexe, le poids et le fait d'être symptomatique ou non sur la réduction de la charge virale au jour six, comme en témoigne le niveau de Ct > 30. Résultats comprennent les rapports de cotes (OR) ajustés et les intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les courbes de Kaplan-Meier ont été et analyse de survie réalisée avec un test du log-rank en utilisant le temps jusqu'à la RT-PCR négative (Ct niveau > 30) résultat. Pour toutes les analyses, la signification a été fixée à $p < 0,05$. Toutes les analyses de données ont été réalisé avec le logiciel SAS 9.4 (Cary, NC, USA).

Résultats

A partir du 15 mai, 2020 jusqu'au 25 janvier 2021, un total de 867 patients ont été dépistés, sur eux 116 (13,4%) étaient éligibles et ont été randomisés ; finalement 89 (76,7%) étaient par protocole évaluables, 47 dans le bras ivermectine et 42 dans le bras placebo (Figure 1). Le dernier suivi s'est terminé en 31 janvier 2021 après avoir atteint la taille de notre échantillon calculé (basé à l'origine sur 96 patients et 21 patients supplémentaires qui se sont révélés négatifs immédiatement après la randomisation).

L'étude de base des caractéristiques de la population mITT et per-protocole est détaillée dans le tableau 1.

L'âge médian des patients était de 35 ans (extrêmes, 20 à 71), 24,2 % (23/95) égal ou plus âgé que 50 ans et 8,4% (8/95) égal ou supérieur à 60 ans. La plupart des patients étaient des hommes (78,7 %, 74/95). Douze (13,7 %, 13/95) patients présentaient des comorbidités associées à un risque de maladie grave

(Wu et McGoogan, 2020) ; 16 % (8/50) et 11,1 % (5/45) entre l'ivermectine et le placebo groupes respectivement, $p = 0,56$.

La majorité étaient symptomatiques (77/95, 81,0%). Les symptômes les plus courants de fatigue, fièvre, la toux, les maux de tête et les myalgies étaient prévalents chez environ la moitié de la population étudiée (Symptômes détaillés dans le tableau S1-supplément). Aucune de ces variables n'était statistiquement différente entre les deux bras d'étude.

Quatre-vingt-neuf étaient éligibles pour l'analyse par protocole (Figure 1 et Tableau 1).

Résultat de l'étude

Les valeurs moyennes de Ct de la population per-protocole sont détaillées dans le tableau 2 et l'évolution de Ct Les valeurs sont démontrées dans la figure 2.. Les valeurs Ct du groupe ivermectine ont augmenté plus rapidement (signifie que la charge virale a diminué plus rapidement) par rapport au groupe placebo au stade précoce de l'intervention, pendant les quatre premiers jours. Comme la guérison spontanée a eu lieu également dans le groupe placebo, leurs valeurs de Ct ont également augmenté, avec des valeurs de Ct similaires depuis le sixième jour.

Comme mentionné ci-dessus, nos calculs étaient basés sur des résultats négatifs reflétés dans $Ct > 30$. Selon l'analyse par protocole, le taux de RT-PCR négative pour le SRAS-CoV-2 au jour quatre (un jour après la fin du traitement) jusqu'au dixième jour était plus élevée chez les patients recevant l'ivermectine, mais était statistiquement significative les jours six à huit (tableau 3).

Dans le modèle de régression logistique multivariable, l'odds ratio ajusté de SARS-CoV-2 RT-PCR test négatif ($Ct > 30$) pour le traitement à l'ivermectine par rapport au placebo au jour six était de 2,28

(IC à 95 % : 0,87 à 5,95, $P = 0,09$) mais n'atteignent la signification qu'au huitième jour 3,70 (IC à 95 % : 1,19 à 11,49, $P = 0,02$) fois plus élevé que pour le groupe placebo, respectivement. (tableau 4)

L'analyse de Kaplan-Meier (Figure 3) ajustée à l'apparition des symptômes a montré la différence significative entre les bras ivermectine et placebo pendant le traitement.

L'analyse en intention de traiter modifiée ne montre pas de différence significative par rapport au protocole analyse (tableau S3).

En prenant un point final de niveau $Ct > 35$ comme résultat négatif et en comparant les deux groupes, le groupe ivermectine a montré que 43 % (20/46) ont atteint ce point au jour 6 contre 33 % (13/39) des groupe placebo, mais il n'a pas atteint la signification statistique ($P = 0,34$).

Résultat clinique

Au cours de la période d'étude, quatre patients ont été référés à des hôpitaux, dont trois en bras placebo. Le premier patient traité par placebo a été hospitalisé pendant 11 jours avec des respiratoires et avait besoin d'oxygène même après sa sortie de l'hôpital. La seconde était hospitalisé pendant une journée en raison de problèmes respiratoires. Le troisième a été référé à l'hôpital en raison à des maux de tête et des étourdissements et a reçu un diagnostic de sinusite après évaluation (scanner cérébral et IRM). De plus, un patient asymptomatique est devenu symptomatique, ce qui s'est produit dans le groupe placebo groupe. Dans le bras ivermectine, un patient a été référé à l'hôpital en raison d'un essoufflement à le jour du recrutement. Il a continué l'ivermectine et un jour plus tard, il a été renvoyé à l'hôtel à bonne condition.

Taux de positivité de la culture

Un nombre convenable de 16 échantillons ont été cultivés le jour du recrutement (jour zéro). Niveaux CT variaient de 14 à 28 (moyenne $21,5 \pm 4,1$), et parmi eux 13/16 (81,2%) se sont avérés positifs.

La viabilité de la culture a été testée plus avant par des échantillons disponibles avec $Ct \leq 30$ jours deux, quatre et six après intervention (voir détails Tableau S2-supplément). Au total, 52 échantillons ont été cultivés ; culture viable dans le groupe placebo étaient positifs dans 14 des 29 cultures (48,2 %) tandis que parmi le groupe ivermectine, seulement 3/23 (13,0%) ont été trouvés positifs ($P = 0,008$).

Dans un calcul composite, en tenant compte des valeurs $Ct > 30$ avec une culture non viable, les résultats négatifs du groupe ivermectine ont atteint la signification même au jour quatre (un jour après fin du traitement) avec 86% de patients négatifs contre 59% dans le groupe placebo ($P = 0,04$) (voir tableau 2b).

Événements indésirables

Parmi tous les 116 patients randomisés, trois patients ont déclaré avoir eu la diarrhée suite à la traitement, deux (3,5 %) dans le groupe ivermectine et un (1,7 %) dans le groupe placebo. Dans tous les cas la diarrhée a disparu en deux jours. Deux patients du bras placebo ont signalé une éruption cutanée pendant la cours de traitement qui s'est calmé en un à deux jours. Aucun autre effet indésirable n'a été signalé. Tous les 89 patients éligibles pour l'analyse ont déclaré avoir adhéré au traitement tel que guidé.

Discussion

Dans cet essai randomisé en double aveugle avec des patients atteints de COVID-19 légers, l'ivermectine a significativement temps réduit d'excrétion virale et viabilité virale affectée lorsqu'il est initié la première semaine après

preuve d'infection. Notre objectif principal était de montrer le bénéfice de l'ivermectine le sixième jour (trois jours après la fin du traitement) qui a été atteint avec 72 % des échantillons non infectieux ($Ct > 30$) contre 50 % dans le groupe placebo (OR 2,6). Même au quatrième jour (un jour après la fin du traitement), le groupe ivermectine a montré un OR de 2,4, bien que cela n'ait pas atteint une signification. Dans le modèle de régression logistique multivariable, la supériorité de l'ivermectine n'a atteint la signification qu'au huitième jour, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon, .

L'activité antivirale se reflète également dans la courbe de Kaplan-Meier où l'effet du médicament a été observée après le deuxième jour de traitement (Figure 3).

Pour explorer davantage l'activité antivirale, nous avons testé la viabilité de la culture à la fois dans le placebo et groupes d'ivermectine. Cette analyse n'est devenue disponible dans notre établissement qu'à la fin de l'étude, lors de la création du laboratoire BSL-3 (janvier 2021). Les résultats montrent l'avantage de l'ivermectine où seulement 13 % des échantillons sont restés positifs les jours deux à six, tandis que 48 % sont restés positif dans le groupe placebo ($P=0,008$). Les propriétés antivirales de l'ivermectine contre le SRAS-CoV-2 a été montré dans un modèle in vitro. (Caly et al., 2020) Une critique majeure concernant cet in-modèle in vitro était que la concentration d'ivermectine utilisée était plus de 35 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale après administration orale de la dose approuvée. (Bray et al., 2020) Par conséquent, notre étude démontre l'activité anti-COVID de l'ivermectine à des doses utilisables dans le scénario clinique. En fait, le nouveau médicament anti-COVID molnupiravir (fabriqué par Merck) a été testé dans un design similaire à notre protocole et a démontré de la même manière son action anti-SARS-Activité CoV-2. (Fischer et al., 2022) Une réduction de la charge virale a également été démontrée après traitement au remdesivir et était considéré comme un marqueur des propriétés antivirales. (Biancofiore et al., 2022)

On considère que l'activité antivirale à large spectre de l'ivermectine est liée à sa capacité à cibler les protéines de transport nucléaire α/β 1 importine de l'hôte (IMP) responsables de l'entrée nucléaire de cargaisons de protéines virales, qui à leur tour bloquent l'activité antivirale de l'hôte. (Wagstaff et al., 2012)

Il interfère également avec l'entrée des cellules SARS-CoV-2 en s'arrimant aux sites de liaison de la protéine S et récepteur ACE-2 et en interrompant l'amorçage de la protéine S par la protéine TMPRSS2. (Choudhury et al., 2021 ; Eweas et al., 2021 ; LEHRER et RHEINSTEIN, 2020) De plus, il peut inhiber la réplication du virus à ARN par interaction avec l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp), nsp14, phosphoprotéine N, protéine M, Mpro, PLpro, 3 protéases de type chymotrypsine et par inhibe l'importation nucléaire médiée par KPNA/KPNB1 des protéines virales. (Zaidi et Dehgani-Mobaraki, 2022)

L'implication clinique de l'utilisation de l'ivermectine dans la prévention des hospitalisations et la réduction de la mortalité ainsi que son utilisation en prophylaxie est un débat en cours. (Santin et al., 2021) Plusieurs méta-analyses ont été effectuées qui n'ont pas résolu le débat et ont en fait perpétué la saga. (Hill et al., 2022 ; Schwartz, 2022a; Siedner, 2021) Ces aspects dépassaient le but de notre étude, cependant, le raccourcissement de la période de contagiosité peut avoir un impact énorme sur la santé publique et notre étude peut soutenir cet aspect. Prenant les deux composites ; Valeurs Ct supérieures à 30 et cultures négatives, dans notre étude démontre un statut non infectieux de près de 90 % au jour quatre (un jour après la fin du traitement) et 94 % au jour 6 parmi les utilisateurs d'ivermectine (tableau 2). La période d'isolement recommandée a été récemment réduite à 5-7 jours par le CDC et par de nombreux autres autorités sanitaires, et même l'obligation de porter des masques faciaux sont progressivement supprimées. Cependant, des études ont montré que pendant ces 5 à 7 jours, les patients sont toujours infectieux à un taux de 59%, similaires aux résultats que nous avons obtenus avec notre groupe placebo. (Lefferts et al., 2022) Ainsi, la diminution

la durée d'excrétion virale par le médicament pourrait à la fois diminuer la transmission et contribuer à la santé.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, la taille de l'échantillon était relativement petite et a été conçue pour rechercher les différences de charge virale, mais pas la détérioration clinique et la prévention des hospitalisations. En effet, celle-ci était prévue dans un second temps après avoir prouvé son activité anti-COVID.

La deuxième limite était que la pharmacothérapie n'était pas physiquement observée par les enquêteurs.

Une autre limite était la prédominance masculine dans notre étude. Enfin, notre étude a été menée chez les patients légers non hospitalisés et, par conséquent, les résultats ne peuvent pas être appliqués aux patients plus graves ou des populations immunodéprimées.

La force de notre étude était sa structure en double aveugle avec des résultats plus concrets tels que Ct valeurs et la viabilité de la culture où le personnel du laboratoire était aveugle aux patients.

En conclusion, notre étude soutient la notion que l'ivermectine a une activité anti-SARS-CoV-2. Si utilisé au stade précoce de l'apparition de la maladie, il peut raccourcir le temps d'isolement et réduire la transmission.

D'autres études sont nécessaires pour tester sa capacité à prévenir la détérioration clinique pour les groupes à haut risque et d'examiner son potentiel en tant que médicament prophylactique. Les vaccins sont maintenant disponibles, mais il faudra attendre avant qu'ils ne soient distribués dans le monde entier. Comme ce médicament peut également réduire la mortalité, il est urgent d'évaluer une intervention avec d'autres études bien conçues sont nécessaires, puisque dans la plupart des pays l'ivermectine n'a pas été approuvée pour le traitement COVID, la réalisation d'études ivermectine vs placebo semble être contraire à l'éthique lorsque les nouveaux médicaments, le paxlovid et le molnupiravir, ont été officiellement approuvés par les autorités sanitaires. Cependant, offrir de l'ivermectine à ceux qui refusent les nouveaux médicaments semble

être une option raisonnable. Étant donné que les critères d'éligibilité pour obtenir ces traitements précoces visent à patients à haut risque par seulement), en observant le résultat de ces bras de traitement par voie orale : paxlovid vs. le molnupiravir ou l'ivermectine pourraient éclairer l'intérêt de l'ivermectine par rapport au médicaments plus récents. (Schwartz, 2022b) De plus, comme nous le savons grâce au traitement d'autres maladies, un seul médicament ne suffira pas, mais plutôt une thérapie combinée, prouvant ainsi que l'ivermectine est un médicament avec une activité anti SARS-Cov-2 peut être utile comme médicament partenaire pour combattre ce virus.

Reconnaissance

Nous tenons à remercier Super-Pharm Professional pour le don du médicament et des pilules placebo, Mme Liraz Olmer pour le soutien à l'analyse statistique, Mme Rivka Goldis pour les aides à l'administration, Dr. Emiliano Cohen pour la production graphique, et M. Nadav Cain pour son soutien logistique. Enfin nous tient à remercier la Direction de la Recherche et du Développement pour la Défense (DDR&D) de l'Israël Le personnel du ministère de la Défense et du commandement du front intérieur qui nous a aidés à accéder au site dédié hôtels corona, sans leur soutien, l'étude n'a pas pu être réalisée.

Financement

Aucun

Contribution de l'auteur

Conceptualisation : ES ; Conservation des données : ES, AB, MM ; Analyse formelle : ES, AB, MM, OE ;

Enquête : AB, MM, GH, DL, LR, AS, IN, LK, OE, ES ; Méthodologie : ES, AB, MM, OE ;

Encadrement : ES, AB ; Rédaction - brouillon original : ES, AB, DL ; Rédaction - révision et édition : tout

les auteurs ont contribué, révisé et approuvé la dernière version. Il n'y a pas de conflits d'intérêts pour aucun des auteurs.

Références

Basso D, Aita A, Navaglia F, Franchin E, Fioretto P, Moz S, et al. Identification de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans les écouvillons nasopharyngés : problèmes en pré-analyse. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1579–86. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0749>.

Biancofiore A, Mirijello A, Puteo MA, di Viesti MP, Labonia M, Copetti M, et al. Le remdesivir réduit significativement la charge virale du SRAS-CoV-2 sur les écouvillons nasopharyngés chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 : une étude cas-témoin rétrospective. *Tourillon de virologie médicale* 2022;94:2284–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.27598>.

Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19 : Un rapport dans *Antiviral Research*, un intérêt généralisé, un avertissement de la FDA, deux lettres à l'éditeur et les réponses des auteurs. *Antiviral Res* 2020;178:104805. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805>.

Brown CS, Clare K, Chand M, Andrews J, Auckland C, Beshir S, et al. Surveillance par PCR instantanée du SRAS-CoV-2 chez le personnel hospitalier en Angleterre. *J Infect* 2020;81:427–34. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.069>.

Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. L'ivermectine pour la prévention et le traitement de l'infection au COVID-19 : une revue systématique, une méta-analyse et une analyse séquentielle des essais pour éclairer les directives cliniques. *Am J Ther* 2021;28:e434–60. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001402>.

Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Prédire le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère infectieux à partir d'échantillons de diagnostic. Clin Infect Dis 2020;71:2663-6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>.

Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. L'ivermectine, un médicament approuvé par la FDA, inhibe la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.

Caly L, Wagstaff KM, Jans DA. Le trafic nucléaire des protéines des virus à ARN : cible potentielle des antiviraux ? Antiviral Res 2012;95:202-6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.06.008>.

Carroll A, McNamara E. Comparaison et corrélation des tests PCR en temps réel SARS-CoV-2 commerciaux, Irlande, juin 2020. Euro Surveillance : Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = Bulletin européen des maladies transmissibles 2021 ;26. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2002079>.

Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC, et al. Exploration de l'efficacité de liaison de l'ivermectine contre les protéines clés de la pathogenèse du SRAS-CoV-2 : un *in silico* approche. Future Virology 2021;16:277-91. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0342>.

Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS. L'amarrage moléculaire révèle l'ivermectine et le remdesivir comme des médicaments potentiellement réutilisés contre le SRAS-CoV-2. Frontières en microbiologie 2021 ;11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.592908>.

Fischer WA, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Un essai clinique de phase 2a du molnupiravir chez des patients atteints de COVID-19 montre une accélération de la clairance de l'ARN du SRAS-CoV-2 et de l'élimination du virus infectieux. Sci Transl Med 2022;14:eabl7430. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7430>.

Gilad R, Oran E, Itai G, Michal M, Ami N, Eli S. Évaluation de la relation entre les résultats de la PCR quantitative et la culture cellulaire du SRAS2-CoV en ce qui concerne l'apparition des symptômes et la charge virale - une revue systématique. MedRxiv 2021:2021.08.23.21262162. <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.21262162>.

Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Les virus de la grippe A échappent à la restriction MxA au détriment d'une importation efficace de vRNP nucléaire. *Sci Rep* 2016;6:23138. <https://doi.org/10.1038/srep23138>.

Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectine pour le COVID-19 : lutter contre les biais potentiels et la fraude médicale. *Forum ouvert Infect Dis* 2022;9:ofab645. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab645>.

Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectine - Vieux médicament, nouveaux trucs ? *Tendances Parasitol* 2017;33:463-72. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>.

Lefferts B, Blake I, Bruden D, Hagen MB, Hodges E, Kirking HL, et al. Antigen Test Positivity After COVID-19 Isolation - Yukon-Kuskokwim Delta Region, Alaska, janvier-février 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:293-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a3>.

LEHRER S, RHEINSTEIN PH. L'ivermectine s'amarre au domaine de liaison au récepteur Spike SARS-CoV-2 attaché à ACE2. *In Vivo* 2020;34:3023-6. <https://doi.org/10.21873/invivo.12134>.

Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, et al. Les inhibiteurs d'importation et d'exportation nucléaires modifient la distribution des protéines de la capsid dans les cellules de mammifères et réduisent la réplication du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne. *Antiviral Res* 2013;100:662-72. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.10.004>.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19 : pensez aux syndromes de tempête de cytokines et à l'immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Potentiel thérapeutique de l'ivermectine en tant que traitement complémentaire dans le COVID 19 : une revue systématique et une méta-analyse. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences : A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques* 2020;23:462-9. <https://doi.org/10.18433/jpps31457>.

Poopalasingam N, Korenkov M, Ashurov A, Strobel J, Fish I, Hellmich M, et al. Détermination de la fiabilité de la détection rapide de l'antigène SARS-CoV-2 chez les personnes entièrement vaccinées. *Journal électronique SSRN* 2022. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4000128>.

Santin AD, Scheim DE, McCullough PA, Yagisawa M, Borody TJ. L'ivermectine : un médicament aux multiples facettes de distinction honorée par le prix Nobel avec une efficacité indiquée contre un nouveau fléau mondial, le COVID-19.

Nouveaux microbes et nouvelles infections 2021;43:100924.

<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100924>.

Schwartz E. L'ivermectine a-t-elle sa place dans le traitement du Covid-19 léger ? Nouveaux microbes et nouvelles infections 2022a.

Schwartz E. L'ivermectine a-t-elle sa place dans le traitement du Covid-19 léger ? Nouveaux microbes et nouvelles infections 2022b;46:100985. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.100985>.

Siedner MJ. L'ivermectine pour le traitement de la maladie COVID-19 : trop beau pour être laissé de côté ou trop beau pour être vrai ? Forum ouvert sur les maladies infectieuses 2021 ;8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab318>.

Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Localisation nucléaire du virus de la dengue (DENV) 1-4 protéine non structurale 5 ; protection contre les 4 sérotypes DENV par l'inhibiteur Ivermectine. Antiviral Res 2013;99:301–6.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>.

Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. L'ivermectine est un inhibiteur spécifique de l'import nucléaire médié par l'importine α/β capable d'inhiber la réplication du VIH-1 et du virus de la dengue. Biochem J 2012;443:851–6. <https://doi.org/10.1042/BJ20120150>.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Bilan virologique des patients hospitalisés atteints de COVID-2019. Nature 2020;581:465–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

Wu Z, McGoogan JM. Caractéristiques et leçons importantes de l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en Chine : résumé d'un rapport de 72 314 cas du Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies. JAMA 2020;323:1239–42.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Zaidi AK, Dehgani-Mobaraki P. Les mécanismes d'action de l'ivermectine contre le SRAS-CoV-2 - un examen approfondi. J Antibiot (Tokyo) 2022;75:60–71. <https://doi.org/10.1038/s41429-021-00491-6>.

Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Raffaello WM, Pranata R. Ivermectine et mortalité chez les patients atteints de COVID-19 : une revue systématique, une méta-analyse et une méta-régression d'essais contrôlés randomisés. *Diabetes Metab Syndr* nd;15:102186. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102186>.

Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. L'ivermectine inhibe la production induite par le LPS de cytokines inflammatoires et améliore la survie induite par le LPS chez la souris. *Inflamm Res* 2008;57:524- 9. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>.

Journal Pre-proof

Fig. 1

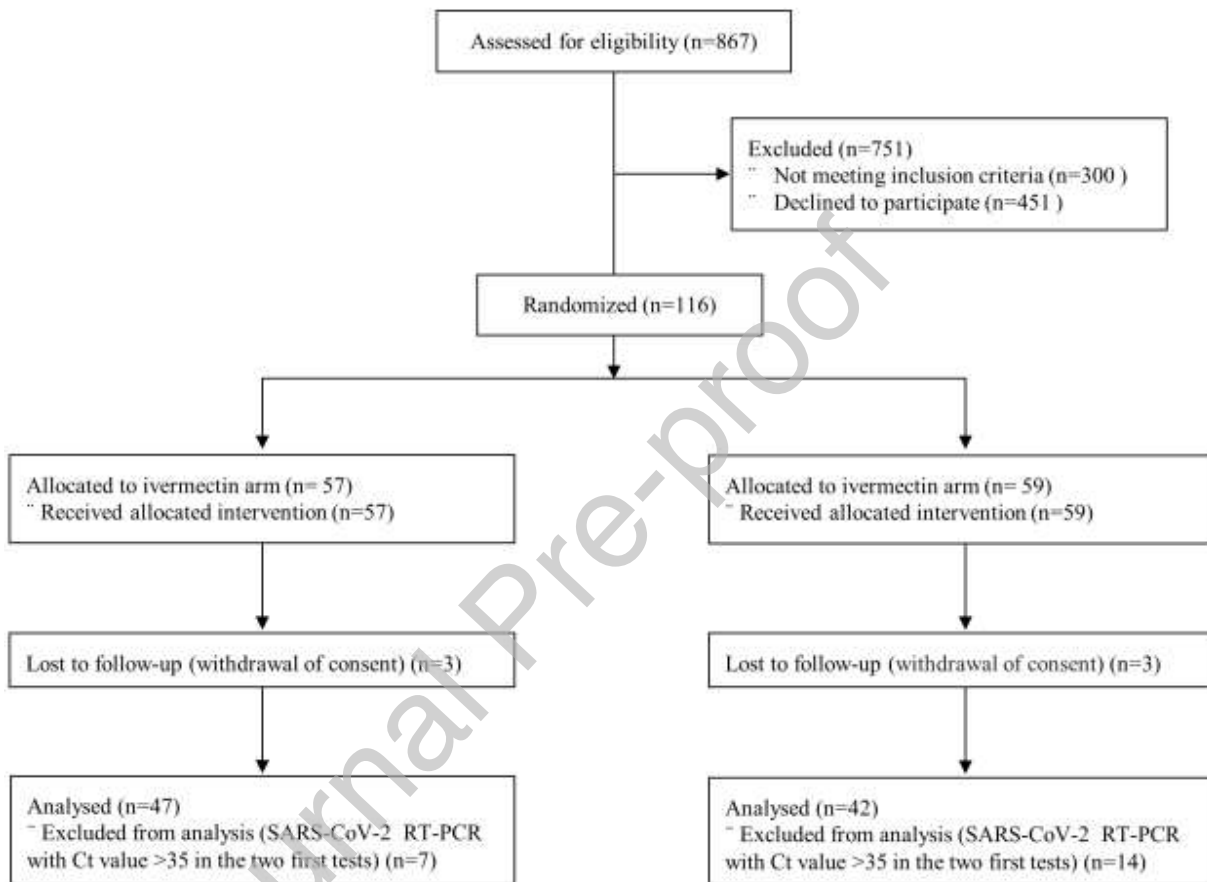


Figure 2

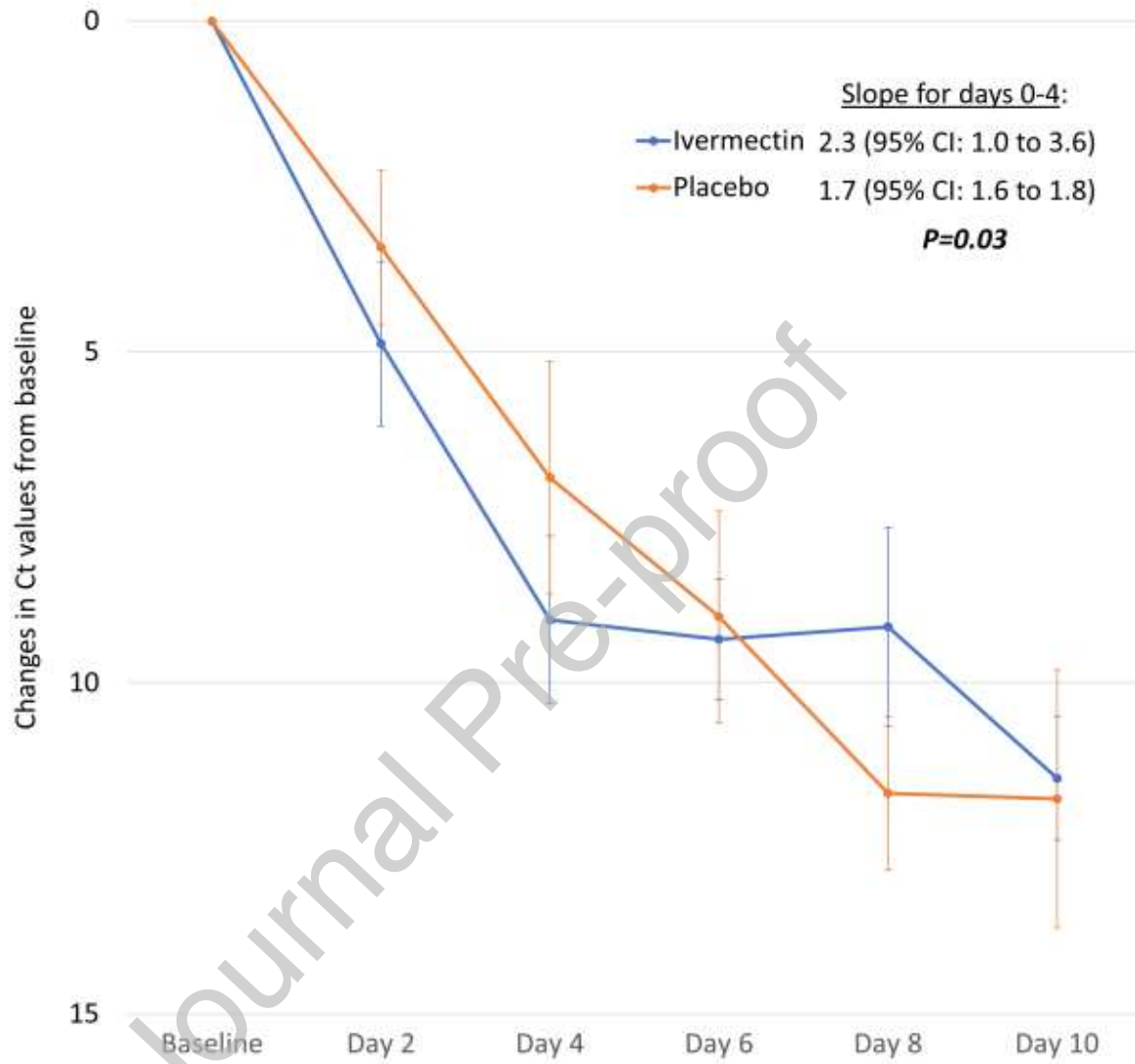
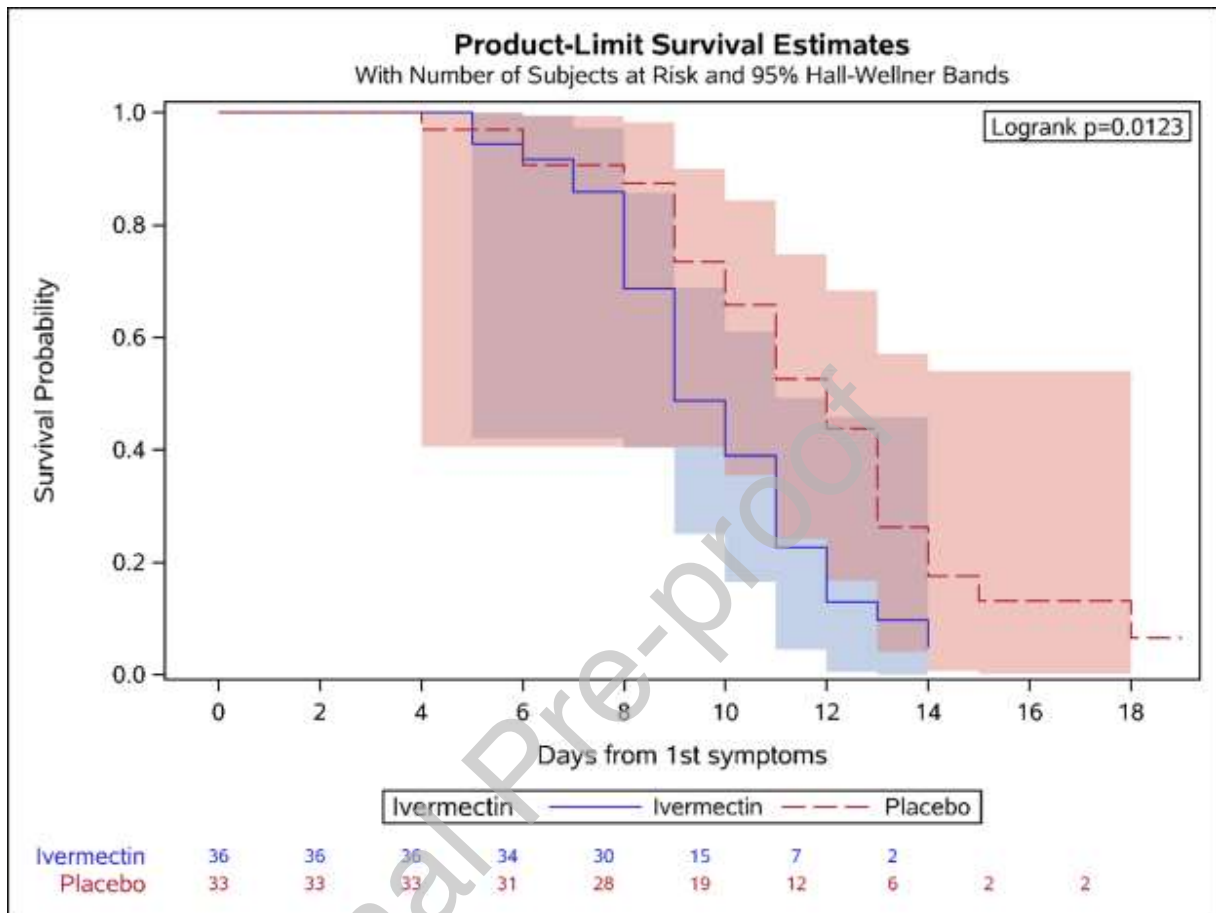


Figure 3



	Intention modifiée de traiter						Par protocole (patients éligibles)					
	Tous (n=95)		Ivermectine		Placebo		Tous (N=89)		Ivermectine		Placebo	
			groupe (N=05)		groupe (N=50)				groupe (N=47)		groupe (N=42)	
Homme le genre, (%)	74	(78,7)	38	(77,6)	36	(80,0)	69	(78,4)	36	(78,3)	33	(78,6)
Âge médian (plage de QI)*	35. 0	(28,0 - 50.0)	35. 0	(29,0 - 46.0)	37. 0	(27,0 - 51.0)	35. 0	(28,0 - 47.0)	36. 0	(32,0 - 50.0)	33. 5	(26,0 - 47.0)
Lester médiane, (QI intervalle)	79. 0	(70,0 - 88.0)	80. 0	(70,0 - 90.0)	76. 0	(68,0 - 85.0)	79. 0	(70,0 - 86.0)	80. 0	(70,0 - 90.0)	75. 0	(67,0 - 85.0)
Symptôme jen, (%)	77	(81,1)	39	(78,0)	38	(84,4)	72	(80,9)	37	(78,7)	35	(83,3)
Jours à partir de les symptômes début médian (QI intervalle)*	4.0	(3.0- 5.0)	4.0	(3.0- 5.0)	4.0	(3.0- 5.0)	4.0	(3.0- 5.0)	4.0	(3.0- 5.0)	4.0	(3.0- 5.0)
Valeur Ct sur jour 0 médian (QI	23. 0	(20,0 - 28.0)	24. 0	(20,5 - 29.0)	22. 0	(19,0 - 27.0)	23. 0	(20,0 - 28.0)	24. 0	(21,0 - 28.0)	22. 0	(19,0 - 27.0)

<i>intervalle</i>) ^{***}												
------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 1: Population de l'étude de référence

Aucune variable n'était statistiquement significative différente entre les deux groupes par le test exact de Fisher pour variables catégorielles ou par le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues.*Trois manquent.

* * Calculé uniquement pour les patients symptomatiques.***Deux manquent.

Journal Pre-proof

	Ivermectine			Placebo			p
	N	Moyenne	Dakota du Sud	N	Moyenne	Dakota du Sud	
Jour 0	47	24.2	5.0	42	22.4	5.0	0,11
Jour 2	26	28,8	6.4	19	23,9	6.5	0,02
Jour 4	24	32.2	6.0	19	28.2	7.1	0,06
Jour 6	36	33,9	5.5	30	31.6	6.9	0,14
Jour 8	21	33,0	5.4	21	34,6	5.6	0,36
Jour 10	18	34.2	4.1	16	35,0	5.1	0,63
Jour 12	15	36.2	4.4	15	36,4	10.3	0,89
Jour 14	8	37,6	2.5	12	33.1	4.6	0,02

Tableau 1: Valeurs Ct moyennes des participants au protocole

SD- Écart type

Tableau 3: Rapports pour les tests RT-PCR négatifs (Ct > 30) aux jours 4 à 10 chez les participants per-protocole.

A. Basé sur le test RT-PCR (Ct>30)							
	N	Ivermectine	Placebo	P évaluer*	OU	IC à 95 %	
Jour 4	50	15/28 (54%)	7/22 (32%)	0,12	2.47	0,77	7,92
Jour 6	89	34/47 (72 %)	21/42 (05%)	0,03	2.62	1.09	6.31
Jour 8	89	39/47 (83 %)	25/42 (59 %)	0,01	3.32	1.25	8.82
Jour 10	89	40/47 (85%)	29/42 (69%)	0,07	2,56	0,91	7.72
B. Basé sur le test RT-PCR (Ct>30) avec des cultures non viables							
Jour 4	50	24h/28 (88%)	13/22 (59 %)	0,03	4.1538	1,0688	16.1439
Jour 6	89	44/47 (94 %)	31/42 (74%)	0,01	5.2043	1.3400	20.2129
Jour 8	89	45/47 (96%)	32/42 (76%)	0,01	7.0313	1,4419	34.2875
Jour 10	89	45/47 (96%)	36/42 (86 %)	0,14**	3.7500	0,7135	19.7078

* Valeur P par test du Chi carré.

Tableau 4: Analyse multivariable pour test RT-PCR négatif (Ct>30) pour les résultats SARS-CoV-2 sur

jours 6 et 8 chez les participants selon le protocole

	Jour 6				Jour 8			
	Chances Rapport	95 % de confiance Intervalle		Valeur P	Chances Rapport	95 % de confiance Intervalle		Valeur P
Femelle	1.13	0,32	3,96	0,8491	0,60	0,16	2.33	0,4631
Âge	0,97	0,94	1.01	0,1830	0,95	0,91	0,99	0,0281
lester	1,00	0,97	1.04	0,8347	1,00	0,96	1.03	0,9016
les symptômes	1.14	0,29	4.46	0,8497	0,98	0,20	4.81	0,9768
Valeur Ct au départ	1.17	1.05	1.31	0,0055	1.20	1.05	1.37	0,0071
Ivermectine	2.28	0,87	5,95	0,0930	3,70	1.19	11h49	0,0235

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts financiers concurrents ou de relations personnelles connus qui auraient pu sembler influencer le travail rapporté dans cet article.

Les auteurs déclarent les intérêts financiers/relations personnelles suivants qui peuvent être considérés comme des intérêts concurrents potentiels :

Journal Pre-proof