Traduit de Anglais vers Français - www.onlinedoctranslator.com

Wijewickrema*et coll. Maladies infectieuses BMC (2024) 24:719*
https://doi.org/10.1186/s12879-024-09563-y

Maladies infectieuses BMC

RECHERCHE

Accès libre

Efficacité et sécurité de l'ivermectine orale dans le traitement des patients Covid-19 légers à modérés : une étude multicentrique en double aveugle essai clinique contrôlé randomisé

Ananda Wijewickrema[1], Hasini Banneheke[2,9*], Arunasalam Pathmeswaran[3], Fathima Wardha Refai[4], Malika Kauranaratne[1], Néelika Malavige[5], Chandima Jeewandara[5], Mahendra Ekanayake[6], Dilhar Samaraweera[7], Dhanusha Thambavita[8]et Priyadarshani Galappatthy[8]

Abstrait

Arrière-plan Les preuves sur l'ivermectine comme traitement du Covid-19 sont controversées. Une revue Cochrane a conclu que l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine sont incertaines (preuves jusqu'en avril 2022) et l'OMS a recommandé son utilisation uniquement dans le cadre d'essais cliniques. Cette étude visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine orale chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19 léger à modéré.

Conception et méthodes des essais Un essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, a été mené auprès d'adultes confirmés par RT-PCR et hospitalisés dans les quatre premiers jours suivant l'apparition des symptômes. Les patients ont reçu quotidiennement 24 mg d'ivermectine par voie orale ou un placebo pendant cinq jours. La RT-PCR a été répétée les jours cinq et dix. La progression clinique a été surveillée à l'aide de l'échelle de progression clinique de l'Organisation mondiale de la santé. Les niveaux sériques d'ivermectine ont été mesurés les jours trois, cinq et sept. Le critère de jugement principal était la différence de charge virale entre le jour zéro et le dixième jour dans les deux groupes.

RésultatsSur 1 699 patients dépistés, 249 ont été randomisés et 127 ont reçu de l'ivermectine et 122 un placebo. La charge virale médiane D10 pour le gène E (IQR) était de 2 000 copies/mL (100 − 20 500) avec l'ivermectine (n= 80) et 4 100 copies/mL (1 000–65 600) avec placebo (n= 81,p= 0,028), analyse selon le protocole. La différence du log de la charge virale entre les jours zéro et dix entre l'ivermectine et le placebo était respectivement de 3,72 et 2,97 (p= 0,022). Il n'y avait pas de différence significative dans l'échelle de progression clinique de l'OMS ou dans les effets indésirables. Les taux sanguins d'ivermectine pris avant ou avec les repas n'étaient pas significativement différents. Seuls 7 et 17 patients ont atteint des taux sanguins supérieurs à 160 ng/ML et 100 ng/ML respectivement et ils n'ont pas atteint une charge virale significativement inférieure.

ConclusionBien que l'ivermectine ait entraîné une baisse statistiquement significative de la charge virale chez les patients atteints de Covid-19 léger à modéré, elle n'a eu aucun effet significatif sur les symptômes cliniques.

Numéro d'enregistrement de l'essaiSLCTR/2021/020, Registre des essais cliniques du Sri Lanka. 19/07/2021.

Mots-clés Ivermectine, essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, infection à Covid-19 confirmée par RT-PCR, échelle de progression clinique de l'Organisation mondiale de la santé, charge virale, taux sériques d'ivermectine

* Correspondance :
Hasini Banneheke
h.banneheke@bangor.ac.uk
La liste complète des informations sur l'auteur est disponible à la fin de l'article

© Le(s) Auteur(s) 2024.**Accès libre**Cet article est sous licence internationale Creative Commons Attribution 4.0, qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou format, à condition que vous accordiez le crédit approprié au(x) auteur(s) original(s) et à la source, fournissiez un lien vers la licence Creative Commons et indiquez si des modifications ont été apportées. Les images ou tout autre matériel tiers contenu dans cet article sont inclus dans la licence Creative Commons de l'article, sauf indication contraire dans une ligne de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons de l'article et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation statutaire ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur des droits d'auteur. Pour voir une copie de cette licence, visitezhttp://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. La renonciation à la dédicace au domaine public Creative Commons (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) s'applique aux données mises à disposition dans cet article, sauf indication contraire dans une ligne de crédit aux données.

Arrière-plan

L'ivermectine est un médicament antiparasitaire indiqué dans le traitement des helminthes intestinaux et de la filariose chez l'homme et l'animal.1]. Pendant la pandémie de Covid-19, ce médicament peu coûteux et largement disponible répertorié dans la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été testé pour sa réutilisation, sur la base de preuves scientifiques démontrant des propriétés antivirales contre les virus à ARN.2]. Etudes in vitro [3] et des études in vivo sur modèles animaux [4] ont signalé une action antivirale contre le SRAS-CoV-2. Cependant, une clairance virale adéquate n'a été démontrée qu'avec des taux sériques élevés de médicament, et la question de savoir si les patients atteignent des niveaux suffisamment élevés pour une clairance virale a été remise en question.5].

Lorsqu'elle est prise par voie orale, la concentration plasmatique de l'ivermectine est proportionnelle à la dose [6], et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ($t_{maximum}$) et $t_{1/2}$durent environ 4 h et 18 h respectivement [7]. Bien que la notice d'information sur le produit recommande de prendre l'ivermectine à jeun, elle indique également que la biodisponibilité est jusqu'à 2,5 fois plus élevée lorsqu'elle est prise avec des repas ou des aliments riches en graisses, ce qui est également soutenu par quelques autres études de recherche.1,7].

La réutilisation initiale était basée sur des preuves observationnelles non évaluées par des pairs.8]. Plus tard, de nombreux essais contrôlés randomisés et plusieurs méta-analyses ont donné des conclusions variables sur l'efficacité (bénéfique [9–12], non concluant [12] ou non bénéfique [13–18]. Une revue Cochrane a conclu qu'ils sont incertains quant à l'efficacité et à l'innocuité (preuves jusqu'en avril 2022) [19] et l'OMS a recommandé son utilisation uniquement dans le cadre d'essais cliniques [20].

L'objectif de cette étude était de savoir si l'ivermectine administrée à la dose de 24 mg par jour pendant 5 jours réduit la charge virale et les résultats cliniques chez les patients atteints d'une infection légère à modérée au Covid 19. Nous avons également mesuré les taux sanguins d'ivermectine pour savoir si l'administration d'ivermectine avec les repas permettait d'obtenir des taux sanguins plus élevés que lorsqu'elle était prise avant les repas et pour identifier toute corrélation entre les taux sanguins et la clairance virale.

Méthodes

Conception, lieux et participants de l'essai

Un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle comparant l'ivermectine à un placebo a été mené simultanément dans quatre établissements de santé du district de Colombo ; l'Institut national des maladies infectieuses (NIID)-Angoda, l'hôpital de base-Homagama, l'hôpital de district-Wetara et le centre de soins intermédiaires (ICC)-Kandawala qui était affilié à Colombo Sud Hôpital universitaire, Kalubowila, inscription des participants du 29/07/2021 au 17/03/2022. Au cours de cette période d'étude, le delta (sous-lignées AY.28 et AY.104) était la variante dominante du SRAS-CoV-2 de juillet à octobre 2021.21] puis Omicron jusqu'au début de 2022 [22].

Critères d'inclusion et d'exclusion

Patients de plus de 18 ans, hospitalisés dans les 4 jours suivant l'apparition (selon les antécédents du patient enregistrés par le médecin de l'unité d'admission) de symptômes légers à modérés du Covid-19 et confirmés par la transcriptase inverse-réaction en chaîne par polymérase du SRAS-CoV-2 (RT-PCR), ont été inscrits. La gravité des patients a été catégorisée selon les critères de gravité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (la dernière version disponible au moment de la réalisation de l'essai) [23]. Les patients présentant une maladie grave ont été exclus. Femmes enceintes, mères qui allaitent, personnes co-infectées par le VIH, personnes connues allergiques à l'ivermectine ou aux anthelminthiques, patients à un stade critique tels que ceux qui nécessitent une ventilation mécanique ou un besoin imminent anticipé de ventilation mécanique, patients recrutés pour tout autre essai. simultanément, et les patients qui ont déjà commencé à prendre de l'ivermectine ont été exclus.

Interventions

Les comprimés d'ivermectine à 6 mg (fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) par Popular Pharmaceuticals Limited, West Panthapath, Dhaka 1207, Bangladesh) à partir d'un seul lot ont été fournis par l'agent local (ABC Pharma Services (Pvt) Ltd, Colombo, Sri Lanka) pour l'étude. Le comprimé placebo contenant tous les excipients inactifs correspondant aux comprimés d'ivermectine a été fabriqué par la State Pharmaceutical Manufacturing Corporation (SPMC, Sri Lanka), pour être identique en apparence, forme, poids, goût, couleur, odeur et texture. Les patients recrutés ont été répartis au hasard en deux groupes (bras ivermectine et bras placebo). Le ratio d'attribution était de un pour un (1:1). Chaque participant a reçu quotidiennement 24 mg d'ivermectine par voie orale (400 µg par kilogramme de poids corporel pour un patient pesant en moyenne 60 kg) ou un placebo pendant 05 jours. Pour toutes les interventions (médicaments, collecte de données et investigations), la date d'intervention/inscription a été considérée comme le jour zéro. Les bras ivermectine et placebo ont reçu des soins standard conformément à une circulaire publiée par le ministère de la Santé qui prévoyait un traitement symptomatique (au fur et à mesure).

nécessaire) avec des doses adaptées à l'âge de paracétamol, d'oméprazole, de dompéridone et de nébulisation de salbutamol. Le bras ivermectine comptait 45/127 (35 %) et le bras placebo 49/122 (40 %) patients qui ont continué leur traitement à long terme avec des antihypertenseurs, des antidiabétiques et des hypolipémiants.

Résultats

Le principal critère de jugement principal était la différence de la charge virale (calculée à l'aide de la valeur naturelle du seuil de cycle (Ct) du test RT-PCR pour le SRAS-CoV-2) entre J10 et le jour zéro dans les deux groupes. La charge virale a été calculée à l'aide des valeurs Ct, comme cela a été fait dans une étude précédemment rapportée.24]. La charge virale a été calculée à l'aide de la formule donnée dans le protocole de l'article de Chen.*à tous*(2021) avec une révision de la valeur seuil Ct pour notre étude [24]. La valeur Ct maximale dans notre étude était de 40 ; la valeur Ct maximale dans l'article de référence était de 45. Par conséquent, la formule permettant de calculer le log de la charge virale en base 10 a été révisée comme suit : - (40 - Ct)/log (base2)10.

La progression clinique du patient a également été mesurée à l'aide de l'échelle de progression clinique de l'OMS mesurée aux jours trois, six, dix, 14, 21 et 28.25].

Les critères de jugement secondaires comprenaient la RT-PCR au cinquième jour, l'amélioration des symptômes au sixième et au dixième jour de l'intervention en utilisant l'échelle de progression clinique de l'OMS et les effets indésirables notés dans les deux bras. Chaque symptôme a été noté comme absent (score 0), léger (1), modéré (2) ou sévère (3) [24].

Le résultat de la charge virale n'a pu être étudié que chez ceux qui étaient sortis au jour 10. Il s'agissait d'un changement dans les résultats de l'essai après le début.

Taille de l'échantillon

Pour le calcul de la taille de l'échantillon, les données rétrospectives d'un échantillon de 30 patients hospitalisés ont été analysées à l'aide de leurs valeurs de seuil de cycle (Ct) pour l'ARN du SRAS-CoV-2 au premier jour (J1) et au dixième jour (J10). La différence entre les valeurs naturelles du log Ct de D1 et D10 avait une moyenne de 0,23 et un écart type de 0,27. La taille de l'échantillon a été calculée pour observer une différence d'au moins 50 % dans la charge virale entre les groupes de traitement (de 0,23 à 0,34), en supposant un écart type de 0,3. Il a été déterminé qu'un échantillon de 106 personnes par bras avait une puissance de 80 % pour détecter cette différence avec une signification de 0,05. La taille finale de l'échantillon a été calculée à 236 (118 par bras) avec un taux d'abandon de 10 %.

Le Data Safety Monitoring Board (DSMB) a évalué tous les événements indésirables après le recrutement de 50 % des patients et a obtenu l'autorisation de poursuivre l'essai. Résiliation de l'étude devait être décidée par le DSMB, les autorités réglementaires chargées des essais, qui devaient être informées de tout événement indésirable majeur.

Randomisation et double aveugle

Pour la randomisation, des nombres aléatoires générés par ordinateur ont été créés par le statisticien en blocs variables de quatre, six ou huit. Les comprimés d'ivermectine ou de placebo ont été conditionnés dans des emballages étiquetés de manière identique, numérotés de 1 à 400 selon les nombres aléatoires générés par ordinateur. La liste est restée scellée et verrouillée jusqu'à la fin du procès. L'étiquette de chaque boîte indiquait uniquement le numéro de randomisation et les instructions de prise des comprimés. Les patients ont été examinés pour déterminer leur éligibilité et recrutés par des assistants de recherche pré-internes médicalement qualifiés, guidés par les enquêteurs cliniques sous les soins desquels les patients ont été admis. Les données cliniques et autres ainsi que le numéro de randomisation ont été saisis dans le formulaire de dossier de cas (CRF) de chaque patient. L'étude était aveugle aux participants, aux enquêteurs, aux analystes de données, aux prestataires de soins de santé et aux évaluateurs des résultats.

Approbations

L'approbation éthique a été obtenue du comité d'examen éthique de la Faculté de médecine de l'Université de Colombo, Sri Lanka (EC-21-EM02). L'essai a été enregistré au registre des essais cliniques du Sri Lanka [26] (SLCTR/2021/020) avant le recrutement des patients. Les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques pour la conduite d'essais cliniques au Sri Lanka de l'Autorité nationale de réglementation des médicaments (NMRA) ont été respectées.27]. Le protocole a été approuvé par le Comité d'évaluation des essais cliniques (CTEC) de la NMRA (CT/P38/15/2021). Le ministère de la Santé du Sri Lanka a également approuvé l'essai (ETR/AC/M3/33/2021). Les responsables concernés de chaque institution où l'étude a été menée ont obtenu l'approbation administrative. Un consentement écrit éclairé a été obtenu de tous les participants.

Procédure de collecte de données

Les assistants de recherche ont enregistré les plaintes des participants, leurs antécédents médicaux, leur statut vaccinal et les résultats de l'examen physique de routine aux jours zéro, six, dix, 21 et 28. Au moment du début de l'étude, tous les patients atteints de Covid-19 étaient hospitalisés jusqu'à ce qu'ils soient RT-PCR négatifs, mais plus tard, ils sortaient une fois asymptomatiques. En fonction de la durée du séjour hospitalier, les données après la sortie ont été collectées via des entretiens téléphoniques.

La progression clinique a été mesurée à l'aide de l'échelle de progression clinique de l'OMS aux jours trois, six, dix, 14, 21 et 28. La progression des symptômes liés au Covid-19 et les événements indésirables liés au traitement ont été enregistrés indépendamment par le participant et l'équipe de recherche les jours suivants. zéro, trois, six, dix et 14. Chaque symptôme a été noté quotidiennement par le participant comme absent (score 0), léger (1), modéré (2) ou grave (3), comme cela a été utilisé dans une étude précédemment rapportée [25]. Développement d'une hypoxie (SpO_2< 94 %) a été évalué lors d'une surveillance de routine.

Un écouvillon nasopharyngé a été prélevé aux jours zéro, cinq et dix pour que la RT-PCR vérifie la charge virale (valeur Ct) et la détection d'un polymorphisme nucléaire unique associé à des variantes préoccupantes de l'ARN du SRAS-CoV-2. Un échantillon de sang a été testé aux jours zéro et dix pour vérifier le statut des anticorps contre le virus et les niveaux. La RT-PCR et les niveaux d'anticorps ont été effectués au Département d'immunologie et de médecine moléculaire, Faculté des sciences médicales, Université de Sri Jayewardenepura, Nugegoda.

Pour déterminer le niveau sérique du médicament et la concentration maximale (CMax), du sang a été prélevé les jours trois et cinq, quatre heures après l'administration de l'ivermectine/placebo et le septième jour (après 48 h après la fin du traitement) parmi les patients qui ont consenti. L'ivermectine a été administrée une heure avant les repas à 50 % des patients consentants dans la première moitié de l'étude et avec les repas aux 50 % restants des patients dans la moitié suivante de l'étude afin d'observer la concentration maximale atteinte en raison de l'effet de la nourriture. . Des niveaux de médicament plus élevés, supérieurs à 160 ng/mL et supérieurs à 100 ng/m, rapportés dans des études précédentes [5,28] ont été utilisés pour déterminer si les patients présentant des taux sanguins plus élevés obtenaient une réduction plus importante de la charge virale. L'analyse du niveau de médicament a été réalisée au Département de pharmacologie de la Faculté de médecine de l'Université de Colombo en utilisant la spectrométrie de masse par chromatographie liquide avec une méthodologie (LC/MS/MS) utilisant la moxydectine comme étalon interne. La méthode analytique a été développée et validée selon les directives européennes [29].

Les patients sont sortis conformément aux directives du ministère de la Santé en vigueur au moment de leur sortie (Réf. Circulaire n° DDG/LS/CV-GL/2020, Ministère de la Santé, Sri Lanka) et comme décidé par le consultant responsable. En raison de la sortie précoce, le prélèvement d'échantillons RT-PCR aux jours cinq et dix n'a pas pu être effectué chez certains patients.

Analyse statistique

Les analyses statistiques récapitulatives par groupes de traitement sont présentées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IQR) ou de moyenne et d'écart type (SD) pour les variables numériques. et les nombres et proportions pour les variables catégorielles. Les résultats et les résultats de laboratoire des groupes ont été comparés à l'aide du test t à deux échantillons, du test de somme des rangs de Wilcoxon, du test du chi carré ou du test exact de Fisher en fonction du type de résultat. Le modèle ANCOVA a été utilisé pour comparer la charge virale log10 au jour 10 entre les groupes de traitement après ajustement pour la charge virale initiale. UN *p*-une valeur <0,05 a été considérée comme significative. Toutes les analyses ont été effectuées avec R version 4.1.

Nous avons effectué une analyse de sous-groupes prédéfinis pour voir si ceux qui avaient atteint des taux sanguins plus élevés avaient augmenté la clairance virale et si ceux qui avaient pris des médicaments avec les repas avaient atteint des taux sanguins plus élevés que ceux qui en avaient pris avant les repas.

Aucune analyse exploratoire n'a été réalisée après l'étude.

Résultats

Au total, 1699 patients admis dans les centres d'étude du 29/07/2021 au 28/03/2022 ont été dépistés pour leur éligibilité. Au total, 1 466 ont été exclus (Fig.1) et 249 ont été assignés au hasard pour recevoir de l'ivermectine (*n*=127) ou placebo (*n*=122). La durée médiane (intervalle interquartile) d'hospitalisation des patients du groupe ivermectine était de 7 (5 à 8) jours et celle du groupe placebo de 7 (5 à 9) jours. Les caractéristiques de base étaient similaires dans les deux groupes (tableau1). La fièvre, les maux de tête et la myalgie étaient les symptômes les plus courants. Le diabète et l'hypertension étaient les comorbidités les plus fréquentes, chacune étant notée chez environ un quart des patients (Tableau1). Tous les participants ont continué leur traitement pendant toute la durée.

Résultats principaux

Le résultat principal des données RT-PCR était disponible chez 80 patients du groupe ivermectine et 81 dans le groupe placebo pour une analyse selon le protocole. Les valeurs moyennes de Ct étaient significativement plus élevées et le log médian$_{10}$la charge virale et la charge virale réelle étaient significativement plus faibles dans le groupe ivermectine que dans le groupe placebo au jour 10 (*p* =0,028) (Tableau2).

La différence dans les valeurs logarithmiques de la charge virale équivalait à une réduction cinq fois plus importante de la charge virale réelle dans le bras ivermectine par rapport au bras placebo.

Bien que la charge virale ait montré une réduction significative, il n'y avait pas de différence significative dans la progression clinique de la maladie selon l'échelle de progression clinique de l'OMS au cours du suivi de 28 jours dans les deux bras (Tableau3). De même, aucune différence n'a été observée dans la progression des symptômes cliniques ressentis par les patients au cours de la période de suivi dans les deux groupes (Fig.2). Ceux-ci comprenaient des symptômes spécifiques tels que la perte

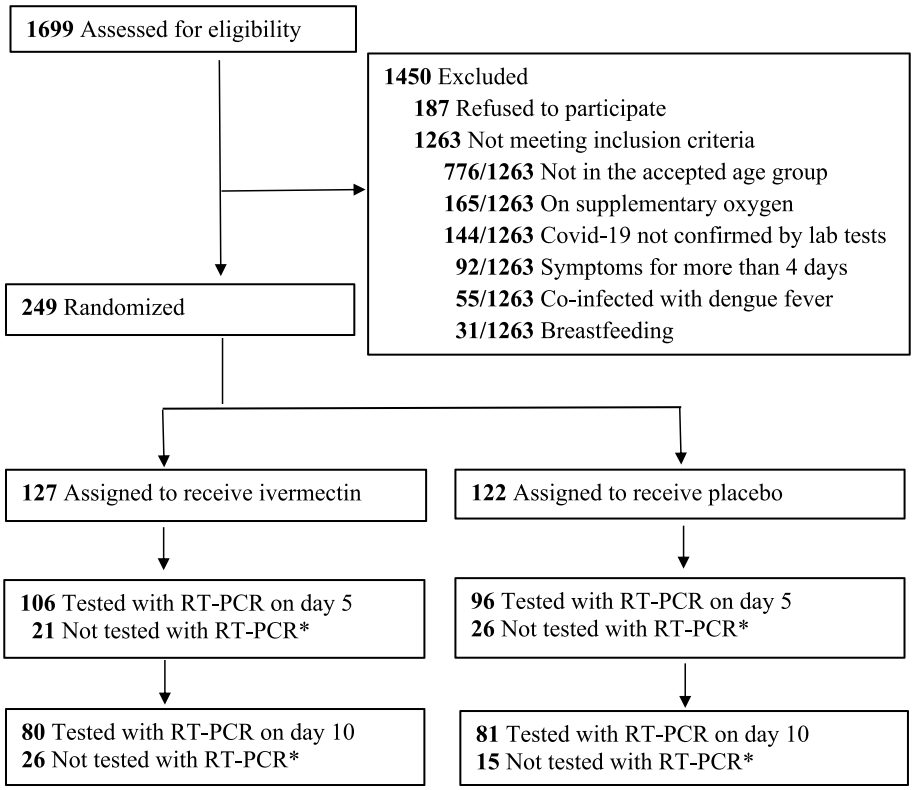

Figure 1 Diagramme de consort pour les patients dépistés, randomisés et complétés lors du suivi. *Les tests RT-PCR n'ont pas pu être effectués en raison d'une sortie anticipée avant le 10e jour, du fait que les patients ne sont pas revenus pour les tests pendant le confinement et de la non-disponibilité des écouvillons pendant une courte période. (RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse)

de l'odorat et du goût ainsi que des symptômes constitutionnels et respiratoires, dont la plupart ont été résolus au jour 28. Des nausées et des vomissements ont été observés davantage dans le bras ivermectine (Fig.2) aucun événement indésirable grave n'a été observé avec l'ivermectine. Un patient est décédé en raison du développement d'une pneumonie grave à Covid-19 qui se trouvait dans le bras ivermectine, mais cela n'a pas été considéré comme lié à l'ivermectine.

Bien que la plupart des patients aient reçu deux doses de vaccins contre le Covid-19, seulement plus de la moitié des patients présentaient des anticorps contre le Covid-19 au départ. Il n'y avait aucune différence dans le statut en anticorps entre les deux bras au jour 10.

Les taux sanguins d'ivermectine étaient disponibles chez la plupart des patients au jour 5 et il n'y avait pas de différence significative entre les taux sanguins obtenus lorsque les comprimés étaient pris avant les repas ou avec les repas (Tableau4). De grandes variations ont été observées dans les taux sanguins atteints. Seul un très petit nombre de patients présentaient des taux sanguins supérieurs à 160 ng/mL (*n*=7) et supérieur à 100ng/mL (*n*=17) et la charge virale de ces patients au jour 10 n'était pas significativement inférieure à celle de ceux qui n'a pas atteint ces taux sanguins plus élevés (p<0,05) (Tableau5).

Discussion

Cet essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle d'ivermectine 24 mg par jour pendant 5 jours par rapport au placebo, chez des patients atteints de Covid-19 léger à modéré, admis à l'hôpital a montré qu'il y avait une plus grande réduction de la charge virale dans le groupe ivermectine par jour. 10 par rapport au placebo. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans les résultats cliniques avec l'ivermectine sur la progression clinique et les symptômes dans les deux groupes, conformément à la plupart des autres essais cliniques à grande échelle bien menés récemment rapportés.13–16]. Cette étude a fourni des données sur certains résultats et aspects importants qui n'ont pas fait l'objet d'investigations dans les essais initialement rapportés. Premièrement, le principal critère de jugement de cet essai était la charge virale et au moment de la conception de cet essai, les preuves étaient rares, bien que de plus en plus d'essais aient désormais rendu compte de ce résultat.5,11,28,30–32]. La plupart de ces études ont montré

Tableau 1 Caractéristiques de base de la population étudiée

Caractéristiques	Ivermectine *N*=127 (%)	Placebo *N*=122 (%)	*p*-valeur[un]
Âge, moyenne (ET), années	42,4 (15,5)	46,3 (17,2)	0,073
Âge 60 ans ou plus (%)	20 (16)	32 (26)	0,039
Hommes	77 (61)	75 (61)	0,8
Statut vaccinal			
Aucun	14 (11)	20 (16)	0,3
Une seule dose	7 (5)	8 (7)	
Deux doses	105 (83)	89 (73)	
Manquant	1 (1)	5 (4)	
Type de vaccin (2 doses)			
AstraZeneca	19 (18)	17 (19)	0,2
Sinopharm	79 (75)	65 (73)	
Pfizer	0 (0)	3 (3)	
Moderne	2 (2)	0 (0)	
Spoutnik	4 (4)	1 (1)	
Pas connu	1 (1)	3 (3)	
Conditions médicales			
Hypertension	27 (21)	29 (24)	0,6
Diabète	24 (19)	29 (24)	0,3
Dyslipidémie	4 (3)	11 (9)	0,052
Cardiopathie ischémique	4 (3)	9 (7)	0,13
Asthme	1 (1)	3 (3)	0,4
Symptômes à l'admission			
Fièvre	71 (56)	70 (57)	0,8
Mal de tête	83 (65)	79 (65)	0,9
Myalgie	79 (62)	69 (57)	0,4
Nez qui coule	44 (35)	37 (30)	0,5
Mal de gorge	47 (37)	44 (36)	0,9
Toux sèche	65 (51)	57 (47)	0,5
Toux grasse	33 (26)	37 (30)	0,4
Difficulté à respirer	35 (28)	41 (34)	0,3
Douleur abdominale	24 (19)	28 (23)	0,4
Diarrhée	12 (9)	10 (8)	0,7
Nausée	20 (16)	8 (7)	0,022
Vomissement	8 (6)	2 (2)	0,10
Perte d'odorat	49 (39)	44 (36)	0,7
Perte de goût	46 (36)	49 (40)	0,5
Éruption cutanée	0 (0)	2 (2)	0,2

[un]Test du chi carré, sauf pour l'âge, basé sur le test t de Welch Two Sample

une réduction significative de la charge virale ou une tendance à la réduction, malgré l'absence d'effet significatif sur les résultats cliniques. Nos résultats vont également dans le sens de cette même observation. Deuxièmement, nous avons étudié l'aspect pharmacocinétique de l'ivermectine pour déterminer les taux sériques d'ivermectine à J3, J5 et J7 et, en outre, si l'ivermectine était administrée avant les repas ou pendant les repas. des taux sériques plus élevés. Des études antérieures ont indiqué qu'une clairance virale adéquate se produisait uniquement avec des taux élevés de médicament dans le sérum.5]. De plus, bien que la spécification des caractéristiques du produit de l'ivermectine recommande l'administration une heure avant les repas, elle indique également que les repas riches en graisses augmentent les taux sanguins.1] qui a été étayé par certaines études [7]. Cependant,

Tableau 2 Critères virologiques aux jours zéro, cinq et dix

Charge virale (Valeurs du gène E)	**Ivermectine**	**Placebo**	**Différence (IC à 95 %[un])**	***P*.valeur[b]**
Jour 0	*N*= 127	*N*= 122		
Moyenne de la valeur Ct (SD)	18,3 (5,6)	17,9 (5,3)	0,4 (-0,9-1,8)	
Enregistrer[10]charge virale (copies/mL) moyenne (ET)	6,51 (1,67)	6,64 (1,59)	0,13 (-0,28-0,53,)	0,5
Charge virale (copies/mL) médiane (IQR) Jour 5	4 194 300 (262 100 − 33 554 400) *N*= 106	8 388 600 (1 048 600 − 67 108 900) *N*= 96		
Moyenne de la valeur Ct (SD)	25,1 (6,5)	24,4 (6,4)	0,7 (-1,0-2,5)	
Enregistrer[10]charge virale (copies/mL) moyenne (ET)	4,47 (1,94)	4,70 (1,93)	0,23 (-0,31-0,76)	0,4
Charge virale (copies mL) médiane (IQR) Jour 10	65 500 (4 100–524 300) *N*= 80	65 500 (3 600-1 048 600) *N*= 81		
Moyenne de la valeur Ct (SD)	30,1 (6,6)	27,7 (6,9)	2,4 (0,3-4,5)	
Enregistrer[10]charge virale (copies/mL) moyenne (ET)	2,98 (2,00)	3,69 (2,08)	0,71(0,08-1,30)	0,028
Charge virale (copies/mL) médiane (IQR)	2 000 (100 - 20 500)	4 100 (1 000 à 65 600)		
Différence du log de la charge virale entre le jour 0 et le jour 10 (gène E)	*N*= 80 3,7 (2,0)	*N*= 81 3,0 (2,1)		0,022
Statut des anticorps D0 Statut des anticorps D10	68 / 120 (57%) 85/100 (85%)	62 / 116 (53%) 80 / 94 (85%)	0,75 (0,11, 1,4)	

[un]IC = Intervalle de confiance

[b]Test t de Welch à deux échantillons

nos données n'ont pas montré de différence significative dans les taux sériques par rapport aux repas. Les repas consommés par la plupart de nos patients sont à base de riz (amidon) qui est plus faible en matières grasses et cela pourrait avoir contribué à cette observation. Aucune corrélation n'a également été observée entre des taux sériques élevés et la clairance virale (Tableau supplémentaire 2). Peut-être que le petit nombre de patients ayant atteint des taux sériques plus élevés et la grande variation observée dans les taux sériques d'ivermectine ont pu contribuer à cette observation. L'ivermectine est fortement liée aux protéines et est métabolisée dans le foie par oxydation par le CYP 3A4.1] et donc les taux sériques sont influencés par plusieurs interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments concomitants, ce qui pourrait contribuer à la très grande variation des taux sériques observée. Cet essai a également examiné le statut en anticorps des patients au départ et au jour 10. Nous avons noté qu'environ la moitié seulement des patients avaient des anticorps au départ, bien qu'environ 80 % aient reçu au moins deux doses de vaccins Covid-19. Les résultats ont également montré que plus de 80 % des participants étaient séroconvertis au jour 10 (tableau2). Nous n'avons observé aucune différence dans le taux de séroconversion avec l'ivermectine.

Il y a de nombreux points forts dans cette étude. Nous avons évité les inconvénients rapportés dans des études précédentes tels que l'administration du médicament à un stade avancé de la maladie, la prescription de doses plus faibles pendant une durée trop courte, mesure inexacte des résultats principaux et patients recevant d'autres médicaments simultanément avec des effets probables sur le virus SARS-CoV-2. Parmi les autres points forts figurent le respect d'une méthodologie appropriée, notamment la randomisation, le double aveugle, l'utilisation de la charge virale basée sur la RT-PCR comme résultat principal, les méthodes statistiques supérieures utilisées pour l'analyse et la mesure des taux d'ivermectine dans le sang, ce qui n'avait pas été fait dans d'autres études.

Nous avons identifié certaines limites importantes de l'étude. Nous n'avons pas pu réaliser de RT-PCR au jour 10 chez 26 et 15 patients respectivement dans les bras ivermectine et placebo. Cela était inévitable car les directives de sortie émises par le ministère de la Santé ont changé au cours de la période d'étude pour s'adapter à l'augmentation des admissions de Covid-19 pendant la pandémie et les patients ont été libérés lorsque les symptômes cliniques se sont améliorés avant le jour 10. Certains patients n'ont pas pu revenir pour des tests en raison de l'amélioration des symptômes cliniques. au confinement, à la mobilité restreinte, aux moyens de transport limités et aux contraintes financières. Cinq patients du groupe ivermectine ont reçu des échantillons de sang au dixième jour, mais les tests RT-PCR n'ont pas pu être effectués en raison de la non-disponibilité d'écouvillons d'échantillonnage RT-PCR dans le pays pendant une courte période, ce qui était inévitable. De plus, la taille de l'échantillon (106 dans chaque bras) a été calculée lors de la phase de planification avec la puissance standard de 80 % de l'étude. Cependant, les données présentées sont de 80 (ivermectine)

Tableau 3Échelle de progression clinique de l'OMS

Caractéristiques	Ivermectine, nombre (%)	Placebo, nombre (%)	*p*-valeur[un]
Jour 0	*N*= 127	*N*= 122	0,8
2	121 (95)	112 / 120 (93)	
3	5 (4)	7 / 120 (6)	
Jour 3	*N*= 120	*N*= 116	> 0,9
1	1 (1)	0 (0)	
2	29 (24)	27 (23)	
3	89 (75)	89 (77)	
5	1(1)		
Jour 5	*N*= 118	*N*= 113	> 0,9
1	3 (3)	4 (4)	
2	50 (42)	46 (41)	
3	64 (54)	63 (56)	
4	1 (1)	0 (0)	
Jour 10	*N*= 106	*n*= 102	0,3
1	20 (19)	13 (13)	
2	58 (55)	54 (53)	
3	27 (25)	33 (32)	
4	0 (0)	2 (2,0)	
6	1 (1)	0/102 (0)	
Jour 14	*N*= 99	*N*= 86	0,3
1	37 (37)	29 (34)	
2	46 (46)	46 (53)	
3	16 (16)	9 (10)	
4	0 (0)	2 (2)	
10	1(1)	0 (0)	
Jour 21	*N*= 71	*N*= 60	0,4
1	49 (69)	43 (72)	
2	19 (27)	17 (28)	
3	3 (4)	0 (0)	
Jour 28	*N*= 70	*N*= 59	0,4
1	55 (79)	49 (83)	
2	12 (17)	10 (17)	
3	3 (4)	0 (0)	

*N*nombre

[un]test du chi carré de Pearson ; Test exact de Fisher

1. Maladie légère asymptomatique ; aucune limitation d'activités

2. Maladie légère Symptomatique ; indépendant

3. Maladie légère Symptomatique ; aide nécessaire

4. Maladie modérée mais pas d'oxygénothérapie

6. Maladie grave – sous oxygène à haut débit ou ventilation non invasive

10. Mort

et 81 patients (placebo). Tableau2présente la différence dans Log_{10}charge virale (copies/mL) au jour 10 ; la puissance post hoc est de 60 %, ce qui est inférieur aux 80 % conventionnels prévus, car nous n'avons pas atteint la taille d'échantillon calculée. Toutefois, il est peu probable que cela ait affecté les résultats de cet essai puisque nous avons observé une réduction significative de la charge virale dans le bras ivermectine. Une proportion de patients ne disposaient pas d'informations cliniques de suivi au 28e jour, car ils n'étaient pas joignables par téléphone après leur sortie. Puisque tous les patients étaient

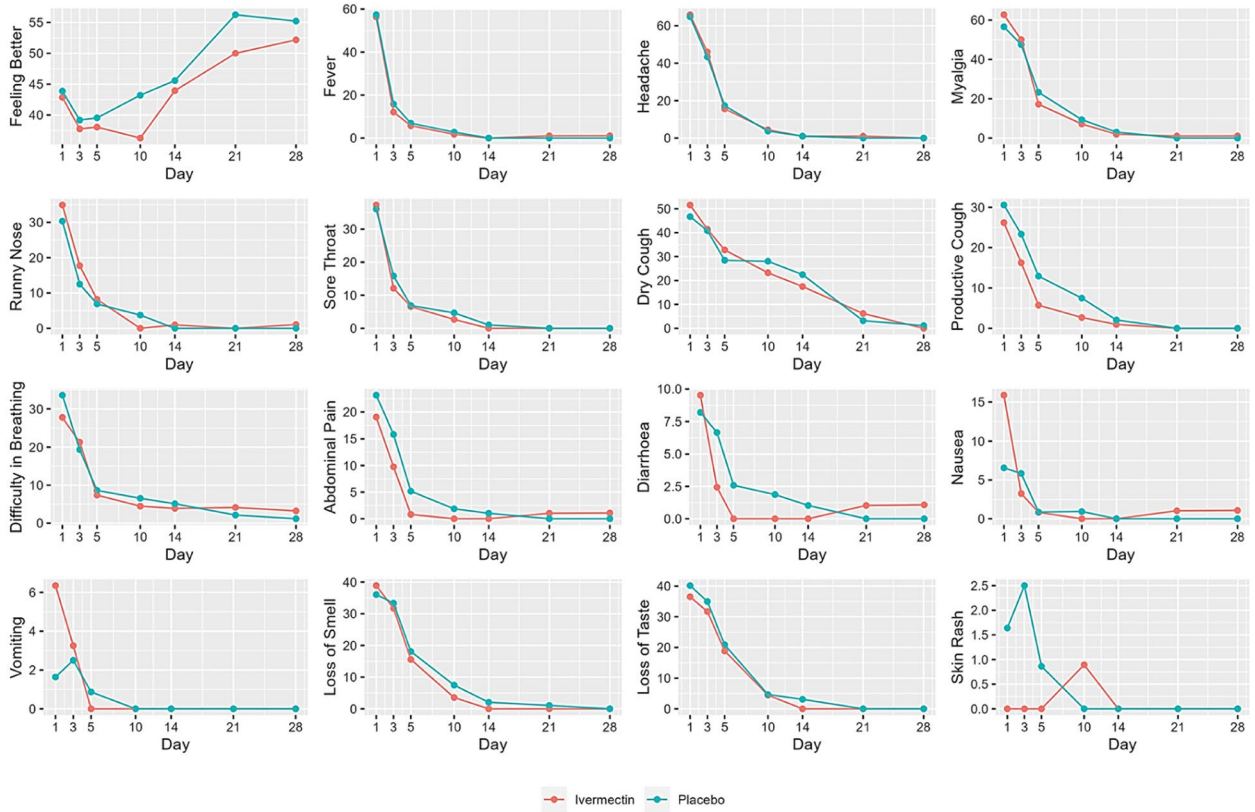

Figure 2 Progression des symptômes incluant d'éventuels effets indésirables dans les deux groupes (Ivermectine vs placebo)

renvoyés chez eux alors qu'ils étaient cliniquement en bonne santé, nous supposons qu'aucun effet indésirable n'est survenu après leur congé. Un patient du groupe placebo avait pris de l'hydroxychloroquine, dont il a été conclu qu'elle n'avait aucun impact sur le traitement du Covid-19.33,34]. Deux dans le bras placebo et un dans le bras ivermectine avaient reçu de la dexaméthasone prescrite par leur médecin généraliste avant leur admission. Les corticostéroïdes systémiques réduisent légèrement la mortalité toutes causes confondues jusqu'à 30 jours chez les patients hospitalisés atteints du Covid-19 [35,36].

Tableau 4 Taux sanguins d'ivermectine

Jour (*n*)	**Taux sanguin d'ivermectine, médiane (IQR), ng/mL**			***P*.valeur**[un]
	Échantillon total	**Ivermectine prise une heure avant le repas**	**Ivermectine prise avec un repas**	
D3 (*n*= 31)	42 (25-55)	35 (5, 50) Plage : (0 -314) (*n*= 10)	42 (31-58) Plage (13-137) (*n*= 21) Plage : 13–137	0,3
D5 (*n*= 96)	25 (< 10, 60)	32 (< 10[b], 79) *n*= 45 Plage : 0-645	18 (< 10[b], 41) *n*= 51 Plage : 0-189	0,053
J7 (*n*= 28)	15 (< 10, 33) Plage : 0-781	-	-	

[un]Test de somme de rangs de Wilcoxon

[b]Le niveau était inférieur à la limite inférieure de quantification de 10 ng/mL

Tableau 5 Association de la charge virale log10 avec le taux sanguin d'ivermectine certains jours

Caractéristiques	Haut	Faible	Différence	IC à 95 %un	*p*-valeurb
Charge virale Log10 aux jours 5 et 10 - par l'ivermectine supérieure à 100 ng/mL (élevée) D5 - log10 gène de charge virale E *N*					
	16	148			
Moyenne (ET)	4,8 (1,0)	4,6 (1,9)	0,28	- 0,32, 0,87	0,4
(Manquant)	1	13			
D10 - log10 gène de la charge virale E					
N	13	121			
Moyenne (ET)	3,5 (1,3)	3,0 (2,0)	0,53	- 0,34, 1,4	0,2
(Manquant)	4	40			
Charge virale Log10 aux jours 5 et 10 – par l'ivermectine au-dessus de 160 ng/mL (élevé)					
D5 - log10 gène de charge virale E					
N	6	158			
Moyenne (ET)	5,2 (0,9)	4,6 (1,9)	0,60	- 0,32, 1,5	0,2
(Manquant)	1	13			
D10 - log10 gène de la charge virale E					
N	5	129			
Moyenne (ET)	3,9 (1,9)	3,0 (2,0)	0,87	- 1,5, 3,2	0,4

unIC = Intervalle de confiance

bTest t de Welch à deux échantillons

Conclusions

L'ivermectine administrée à raison de 24 mg par jour pendant 5 jours chez des patients atteints de Covid-19 léger à modéré a réduit la charge virale de manière significative au jour 10 par rapport au placebo, mais la progression clinique et les symptômes ne différaient pas dans les deux groupes. Les taux sériques d'ivermectine variaient considérablement, mais seuls quelques patients ont atteint des taux sériques plus élevés.

Abréviations

ADR	Réactions indésirables aux médicaments
AE	Événement indésirable
BNF	Formulaires d'enregistrement de cas du
FRC	British National Formulary
CT	Seuil de cycle
D_0	Jour zéro
DSMB	Comité d'examen éthique du Conseil de
ERC	surveillance de la sécurité des données
FDA, États-Unis	Food and Drug Administration, États-Unis d'Amérique Oxygène
FiO_2	d'inspiration fractionnée
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
MDA	Administration de masse des médicaments
MERS-CoV	Milligramme du virus Corona du syndrome respiratoire du Moyen-
mg	Orient
ml	millilitre
NIID	Institut National des Maladies Infectieuses (IDH-Hôpital des Maladies Infectieuses)
ANRM	Autorité nationale de réglementation des médicaments
NPS	Écouvillon nasopharyngé
PaO_2	Assistant de recherche sur la pression
RA	partielle d'oxygène artériel
ECR	Essai clinique randomisé
RT-PCR	Réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse
SAE	Événement indésirable suspecté
SRAS-CoV-2	Syndrome respiratoire aigu sévère Corona Virus 2
MER	Événement indésirable grave
SLCT	Registre des sentiers cliniques du Sri Lanka
SpO_2	Saturation en oxygène
SPSS	Progiciel statistique pour les sciences sociales (Progiciel statistique)
SUSAR	Réaction indésirable grave, inattendue, suspectée Réaction
USAR	indésirable grave, inattendue et inattendue Organisation
OMS	mondiale de la Santé

Informations supplémentaires

La version en ligne contient du matériel supplémentaire disponible surhttps://doi. org/10.1186/s12879-024-09563-y.

Matériel supplémentaire 1.

Matériel supplémentaire 2.

Remerciements

Nadeera Hansani et Chatra Pathiranage du Département de pharmacologie de la Faculté de médecine de l'Université de Colombo, au Sri Lanka, ont effectué une analyse d'échantillons de sang pour une étude sur le niveau de médicament.

Nous tenons également à remercier tous les assistants de recherche qui ont collecté les données, le personnel du laboratoire médical qui a effectué les tests de laboratoire et le personnel soignant des hôpitaux qui ont contribué à l'étude.

Contributions des auteurs

Dr Ananda Wijewickrema (AW), professeur Hasini Banneheke (HB), professeur Arunasalam Pathmeswaran (AP), Dr Wardha Refai WR), Dr Malika Kauranaratne (MK), professeur Neelika Malawige (NM), professeur Chandima Jeewandara (CJ) , le Dr Mahendra Ekanayake (ME), le Dr Dilhar Samaraweera (DS), le Dr Dhanusha Thambavita (DT), le professeur Priyadarshani Galappatthy (PG) AP, PG, AW et HB ont eu un accès complet à toutes les données de l'étude et a assumé la responsabilité de l'intégrité des données. Concept et design : AW, HB, WR, PG, AR, MK, NM, CJ,

Protocole DT : HB, PG, AW, WR, AP Acquisition de données cliniques : AW, MK, ME, DS Acquisition de données de laboratoire : MK, NM, CJ Concept, conception et acquisition de données pharmacocinétiques : PG, DT Analyse des données : AP Rédaction du manuscrit : HB, PG, AP, AW, WR Révision critique du manuscrit pour un contenu intellectuel important : Tous Coordinateur de l'essai : HB et WR.

Financement

L'Institut de recherche médicale du ministère de la Santé - Sri Lanka (Projet n° 14/2021) (http://www.mri.gov.lk/research/invitation-for-collaborative-resea rch/) a fourni l'essentiel du financement de l'étude. Les activités restantes ont été autofinancées.

Le médicament interventionnel (ivermectine) a été fabriqué par Popular Pharmaceuticals Limited, West Panthapath, Dhaka 1207, Bangladesh) et fourni par ABC Pharma Services (Pvt) Ltd, Colombo, Sri Lanka.

Le placebo a été produit et fourni par la State Pharmaceutical Manufacturing Corporation (SPMC), Colombo, Sri Lanka.

Disponibilité des données et du matériel

Les ensembles de données utilisés et/ou analysés au cours de la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

Déclarations

Approbation éthique et consentement à participer

L'approbation éthique a été obtenue auprès du comité d'examen éthique de la Faculté de médecine de l'Université de Colombo (EC-21-EM02).

Toutes les méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations pertinentes énoncées dans la Déclaration d'Helsinki.

Consentement à la publication Sans objet.

Des intérêts concurrents

Les auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

Détails de l'auteur

[1]Institut national des maladies infectieuses, Angoda, Sri Lanka.[2]Département de parasitologie, Faculté des sciences médicales, Université de Sri Jayewardenepura, Nugegoda, Sri Lanka.[3]Département de santé publique, Faculté de médecine, Université de Kelaniya, Ragama, Sri Lanka.[4]Département de parasitologie, Institut de recherche médicale, Colombo, Sri Lanka.[5]Département d'immunologie et de médecine moléculaire, Faculté des sciences médicales, Université de Sri Jayewardenepura, Nugegoda, Sri Lanka.[6]Hôpital de base Homagama et hôpital de district, Wethara, Sri Lanka.[7]Hôpital universitaire de Colombo Sud, Kalubowila, Sri Lanka.[8]Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Colombo, Colombo, Sri Lanka.[9]École de médecine du nord du Pays de Galles, Université de Bangor, Bangor, Royaume-Uni.

Reçu : 28 juin 2023 Accepté : 25 juin 2024
Published online: 22 July 2024

Références

1. Monographie du produit comprenant des informations sur les médicaments destinés au patient.https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf, www.accessdata.fda.gov,https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf.
2. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin : une revue systématique des effets antiviraux au régime complémentaire COVID-19. J Antibiot (Tokyo). 2020 ;73 : 593-602.
3. 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. Résolution antivirale. 2020;178:104787.
4. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H. Efficacité et sécurité de l'ivermectine pour le traitement et la prophylaxie de la pandémie de COVID-19. Place de la Rés. 2021.https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1.
5. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF et al. Effet antiviral de l'ivermectine à haute dose chez les adultes atteints de COVID-19 : un essai randomisé de validation de principe. EClinicalMedicine. 2021;37:100959.
6. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J et al. Sécurité de l'ivermectine à haute dose : une revue systématique et une méta-analyse. J Chimiothérapie antimicrobienne. 2020 ; 75 : 827-34.
7. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM et al. Sécurité, tolérabilité et pharmacocinétique des doses élevées croissantes d'ivermectine chez les sujets adultes en bonne santé. J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 1122-33.
8. Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, et al. Ivermectine orale pour une épidémie de gale dans un établissement de soins de longue durée : valeur potentielle dans la prévention du COVID-19 et de la mortalité associée. Fr. J Dermatol. 2021 ; 184 : 1207-9.
9. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK et al. Un traitement de cinq jours à l'ivermectine pour le traitement du COVID-19 peut réduire la durée de la maladie. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2021 ; 103 : 214-6.
10. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR et al. 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. Suis J Ther. 2021 ;28.
11. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A et al. L'ivermectine comme traitement d'appoint pour les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 : un essai clinique multicentrique randomisé. Place de la Rés. 2021.https://doi.org/10. 21203/rs.3.rs-109670/v1.
12. Mohan A, Tiwari P, Suri T, Mittal S, Patel A, Jain A et al. Ivermectine dans le traitement du COVID-19 léger et modéré (RIVET-COV) : un essai randomisé contrôlé par placebo. Place de la Rés. 2021.https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-191648/v1.
13. Castañeda-Sabogal A, Chambergo-Michilot D, Toro-Huamanchumo CJ, Silva-Rengifo C, Gonzales-Zamora J, Barboza JJ. Résultats de l'ivermectine dans le traitement du COVID-19 : une revue systématique et une méta-analyse. 2021.
14. Naggie S, Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Gentile N, Collins S et al. Effet de l'ivermectine par rapport au placebo sur le délai de récupération durable chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19 léger à modéré : un essai clinique randomisé. JAMA. 2022 ; 328 : 1595-603.
15. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effet d'un traitement précoce par l'ivermectine chez les patients atteints de Covid-19. N Engl J Med. 2022 ; 386 : 1721-31.
16. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB et al. Efficacité du traitement à l'ivermectine sur la progression de la maladie chez les adultes atteints de COVID-19 légers à modérés et de comorbidités : l'essai clinique randomisé I-TECH. JAMA Stagiaire Méd. 2022 ; 182 : 426-35.
17. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F et al. L'ivermectine pour prévenir les hospitalisations chez les patients atteints de COVID-19 (IVERCOR-COVID19), un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. BMC Infect Dis. 2021;21:635.
18. Beltran Gonzalez JL, González Gámez M, Mendoza Enciso EA, Esparza Maldonado RJ, Hernández Palacios D, Dueñas Campos S, et al. Efficacité et innocuité de l'ivermectine et de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de COVID-19 sévère : un essai contrôlé randomisé. Infect Dis Rep. 2022 ; 14 : 160-8.
19. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E et al. Effet de l'ivermectine sur le délai de résolution des symptômes chez les adultes atteints de COVID-19 léger : un essai clinique randomisé. JAMA. 2021 ; 325 : 1426-35.
20. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger Ri, Stegemann M, Metzendorf MI et al. Ivermectine pour prévenir et traiter le COVID-19. Système de base de données Cochrane Rév. 2022.https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub3.
21. QUI. L'OMS conseille que l'ivermectine ne soit utilisée pour traiter le COVID-19 que dans le cadre d'essais cliniques. Bulletin. 2021.https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-totreat-covid-19-within-clinical-trials. Consulté le 26 janvier 2023.
22. Ranasinghe D, Jayathilaka D, Jeewandara C, Gunasinghe D, Ariyaratne D, Jayadas TTP et al. Épidémiologie moléculaire des sous-lignées delta AY.28 et AY.104 au Sri Lanka. Guérison publique avant. 2022;10:873633.
23. Pushpakumara PD, Jeewandara C, Bary F, Madushanka D, Perera L, Aberathna IS et al. Identification des différences dans l'ampleur et la spécificité des réponses des anticorps contre la nucléocapside du SRAS-CoV-2 chez les individus naturellement infectés et vaccinés. Clin Exp Immunol. 2024 ; 215 : 268-78.
24. Orientations évolutives de l'OMS pour la prise en charge clinique du COVID-19 : orientations évolutives, 23 novembre 2021. Organisation mondiale de la santé ; 2021.
25. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J et al. Anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 LY-CoV555 chez les patients ambulatoires atteints de Covid-19. N Engl J Med. 2020 ; 384 : 229-37.
26. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM et al. Un ensemble minimal de mesures de résultats communes pour la recherche clinique sur la COVID-19. Lancet InfectDis. 2020 ; 20 : e192-7.

27. Registre des essais cliniques du Sri Lanka. 2021.https://slctr.lk/.
28. Lignes directrices pour la conduite d'essais cliniques au Sri Lanka. 2019.
29. Buonfrate D, Chesini F, Martini D, Roncaglioni MC, Ojeda Fernandez ML, Alvisi MF et al. Ivermectine à haute dose pour le traitement précoce du COVID-19 19 (étude COVER) : un essai clinique randomisé, en double aveugle, multicentrique, de phase II, de recherche de dose et de preuve de concept. Agents antimicrobiens Int J. 2022;59:106516.
30. Ligne directrice M10 de l'ICH sur la validation des méthodes bioanalytiques et l'analyse des échantillons d'étude EMA/CHMP/ICH/172948/2019. 2022.
31. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P et al. L'effet d'un traitement précoce par l'ivermectine sur la charge virale, les symptômes et la réponse humorale chez les patients atteints de COVID-19 non sévère : un essai clinique pilote, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. EClinicalMedicine. 2021;32:100720.
32. Biber A, Harmelin G, Lev D, Ram L, Shaham A, Nemet I et al. L'effet de l'ivermectine sur la charge virale et la viabilité de la culture dans le traitement précoce des patients non hospitalisés atteints d'un COVID-19 léger - un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. Int J Infect Dis IJID hors Publ Int Soc Infect Dis. 2022 ; 122 : 733-40.
33. de la Rocha C, Cid-López MA, Venegas-López BI, Gómez-Méndez SC, Sánchez-Ortiz A, Pérez-Ríos AM et al. L'ivermectine comparée à un placebo au cours de l'évolution clinique chez des patients mexicains atteints de COVID-19 asymptomatique et léger : un essai clinique randomisé. BMC Infect Dis. 2022;22:917.
34. Lamontagne F, Stegemann M, Agarwal A, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochwerg B et al. Une ligne directrice vivante de l'OMS sur les médicaments pour prévenir le covid-19. BMJ. 2021 ;372 : n526.
35. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Fischer AL, Stegemann M et al. Corticostéroïdes systémiques pour le traitement du COVID-19 : analyses liées à l'équité et mise à jour des preuves. Système de base de données Cochrane Rév. 2022.https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963.pub2.
36. Thakur M, Datusalia AK, Kumar A. Utilisation de stéroïdes chez les patients COVID-19 : une méta-analyse. Eur J Pharmacol. 2022;914:174579.

Note de l'éditeur

Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.