

Covid-19 et ivermectine, les points sur les i



L'ivermectine est un antiparasitaire à large spectre, inscrit sur la liste OMS des médicaments essentiels pour le traitement de maladies parasitaires.

Elle est utilisée en particulier contre l'onchocercose (cécité des rivières), l'anguillulose strongyloïdose et d'autres maladies causées par la géohelminthiase, ainsi que pour traiter la gale.

L'activité antivirale à large spectre de l'ivermectine a déjà été démontrée in vitro [1]. Une étude publiée en 2020 a conclu à son action inhibitrice sur la réplication virale du SARS-CoV-2 : sur des cellules Vero-hSLAM infectées par le virus, l'ivermectine avait entraîné une réduction de la charge en ARN viral d'environ 5 000 fois, en 48 h [2].

L'ivermectine diminue les symptômes de la Covid-19 dans un modèle animal

Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont montré, dans un modèle animal, qu'un traitement par l'ivermectine était associé à une limitation de l'inflammation des voies respiratoires et des symptômes qui en découlent, et à une réduction du risque de perte d'odorat. Par contre il n'y a eu aucun effet sur la réplication virale du SARS-CoV-2. Ces résultats suggèrent donc que l'ivermectine possède un effet immunomodulateur, mais n'a pas d'effet antiviral (*) Les auteurs concluent que cette étude « ...apporte des données précliniques qui démontrent scientifiquement une action protectrice de l'ivermectine pendant l'infection par le SARS-CoV-2 dans un modèle animal » [3].

Ces études en vitro, et in vivo dans un modèle animal, ont incité à conduire des essais chez l'Homme pour rechercher des éventuels bénéfices de l'ivermectine dans le traitement et la prévention de la Covid-19. Je ne reviendrai pas ici sur l'opposition stérile entre « les pro et les anti ivermectine » ; certains ont parlé de « scandale ivermectine » [4]. Mais pour juger de l'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de la Covid-19, il faut des preuves provenant d'essais contrôlés randomisés.

L'OMS déconseille l'utilisation de l'ivermectine dans le traitement de la Covid-19

Un groupe d'experts international avait été créé par l'OMS pour évaluer l'efficacité de l'ivermectine comme traitement potentiel de la Covid-19. Il a conclu que « les données selon lesquelles l'ivermectine permettrait de réduire chez les patients atteints de Covid-19, la mortalité, la nécessité d'un recours à la ventilation mécanique, la nécessité d'une hospitalisation, étaient très peu fiables, en raison de la petite taille des essais et des limites méthodologiques ». Aussi, dans un avis du 31 mars 2021, l'OMS déconseille d'utiliser l'ivermectine pour traiter la Covid-19 en dehors des essais cliniques, en attendant que davantage de données soient disponibles [5].

A noter que ce groupe d'experts n'a pas étudié l'administration d'ivermectine aux fins de prévention de la COVID-19.

Depuis, des études randomisées ont confirmé l'absence d'efficacité de l'ivermectine, pour diminuer les symptômes de la Covid-19 [6], dans la prévention de l'hospitalisation [7] et dans le traitement et la prévention de la maladie [8].

L'ivermectine dans la prophylaxie de la Covid-19

Rappelons que l'OMS ne s'est pas prononcée sur ce point.

Une étude (publiée en 2022) a été conduite de juillet à décembre 2020 en milieu urbain à Itajaí au Brésil, avec l'objectif d'évaluer l'ivermectine dans la prophylaxie de la Covid-19 [9]. Le programme consistait à inviter toute la population d'Itajaí à une visite médicale pour s'inscrire au programme et pour compiler des informations de base, personnelles, démographiques et médicales. En l'absence de contre-indication, l'ivermectine était proposée comme traitement facultatif à prendre pendant deux jours consécutifs tous les 15 jours à une dose de 0,2 mg/kg/jour. Les résultats cliniques de l'infection, de l'hospitalisation et les décès étaient automatiquement signalés et saisis en temps réel. Il s'est agi d'une étude prospective observationnelle ; l'analyse a consisté à comparer les utilisateurs d'ivermectine aux non-utilisateurs à partir de cohortes de patients infectés appariés par score de propension (PSM **) en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités. Les taux d'infection et de mortalité de la Covid-19 ont été analysés avec et sans l'utilisation de l'appariement par PSM. Au total, 159 561 sujets ont été inclus dans l'analyse dont 71,3 % utilisateurs réguliers d'ivermectine (Urv) et 23,3 % non-utilisateurs (NonUrv). Les taux d'infection par la Covid-19 ont été respectivement de 3,7 % et 6,6 % dans les groupes Urv et NonUrv (réduction de 44 % du taux d'infection -rapport de risque [RR], 0,56 ; intervalle de confiance à 95 % IC à 95 % 0,53-0,58 ; $p < 0,0001$). En utilisant le PSM, deux cohortes de 3 034 sujets souffrant d'une infection au Covid-19 ont été comparées. L'utilisation régulière de l'ivermectine a entraîné une réduction de 68 % de la mortalité due à la Covid-19 (25 [0,8 %] chez les Urv contre 79 [2,6 %] chez les NonUrv ; RR, 0,32 ; IC 95 %, 0,20-0,49 ; $p < 0,0001$). Le taux d'hospitalisation a été réduit de 56 % chez les Urv (RR, 0,44 ; IC à 95 %, 0,31-0,63 ; $p < 0,0001$).

Ainsi dans cette vaste étude, l'utilisation régulière de l'ivermectine comme agent prophylactique était associée à une réduction significative des taux d'infection, d'hospitalisation et de mortalité liés à la Covid-19. Ces résultats prometteurs devront être confirmés par des études randomisées.

Pour conclure, l'activité antivirale (SARS-CoV-2) de l'ivermectine a été démontrée in vitro. Son efficacité pour diminuer les symptômes liés à la Covid-19 a été établie dans un modèle animal mais n'a pas été prouvée pour l'homme. Des premiers résultats, à confirmer, suggèrent une efficacité de l'ivermectine en prophylaxie de la Covid-19.

(*) Les antiviraux sont des molécules agissant sur la réplication du virus. Les immunomodulateurs agissent sur le système immunitaire et limitent l'inflammation.

(**) L'appariement par score de propension (PSM) est une méthode quasi-expérimentale dans laquelle le chercheur utilise des techniques statistiques pour construire un groupe de contrôle artificiel en appariant chaque unité traitée avec une unité non traitée présentant des caractéristiques similaires. En utilisant ces appariements, le chercheur peut estimer l'impact d'une intervention.

Pr Dominique Baudon

RÉFÉRENCES

- [1] Caly L et coll. : The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- [2] Sharun K et coll. : Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>.
- [3] Guilherme Dias de Melo et coll. : Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med.*, 2021 ; 13:e14122 <https://doi.org/10.15252/emmm.202114122>
- [4] Izambert JL. : Le scandale Ivermectine. *IS Edition*; 2021. <https://web.archive.org/web/20211022053152/https://www.is-edition.com/actualites/parution-le-scandale-ivermectine-jean-loup-izambert/>
- [5] World Health Organization. : WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
- [6] López-Medina E, López P, Hurtado C et coll. : Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1426-1435. doi:10.1001/jama.2021.3071
- [7] Vallejos J, Zoni R, Bangher M et coll. : Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):635. doi:10.1186/s12879-021-06348-5
- [8] Popp M, Stegemann M et coll. : Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD015017.
- [9] Kerr L et coll. : Ivermectin Prophylaxis Used for COVID-19: A Citywide, Prospective, Observational Study of 223,128 Subjects Using Propensity Score Matching. *Cureus.* 2022; 14(1): e21272. DOI 10.7759/cureus.21272