

# Revue des nouvelles données soutenant l'efficacité de l'ivermectine dans la prophylaxie et le traitement de la COVID-19

par la Front Line COVID-19 Critical Care Alliance

traduction : Viviane et funkypitt @ [www.ivermectine-covid.ch](http://www.ivermectine-covid.ch)

[Traduction de l'article "Review of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19" [disponible en anglais sur le site de la FLCCC](#) (version à jour au 30 décembre 2020). Il s'agit d'une traduction partielle qui n'a pas été validée par la FLCCC; elle n'a pas été réalisée par un traducteur assermenté; des erreurs ne sont pas exclues. [L'original en anglais](#) fait foi.]

Pierre Kory, professeur associé de médecine, St. Luke's Aurora Medical Center, G. Umberto Meduri, professeur de médecine, Univ. du Tennessee Health Science Center, Memphis, Jose Iglesias, DO, professeur associé de médecine, Hackensack School of Medicine, Seton Hall, Joseph Varon, MD, professeur de médecine, University of Texas Health Science Center, Keith Berkowitz, MD, directeur médical, Center for Balanced Health, New York, Howard Kornfeld, Eivind Vinjevoll, MD, chef du service des soins intensifs et des urgences, Volda, Norvège, Scott Mitchell, MRCS, spécialiste associé, Princess Elizabeth Hospital, Guernesey, Fred Wagshul, MD, directeur médical, Lung Center of America, Dayton, Ohio, Paul E. Marik, MD, professeur de médecine, Eastern Virginia Medical School

**Auteur correspondant** : Pierre Kory, MD, MPA [pierrekory@icloud.com](mailto:pierrekory@icloud.com)

1 Ces auteurs ont contribué à part égale à ce travail

La contribution du Dr Meduri est le résultat d'un travail soutenu par les ressources et l'utilisation des installations du centre médical de Memphis VA. Le contenu de ce commentaire ne représente pas l'opinion du ministère américain des anciens combattants ou du gouvernement des États-Unis

**Conflit d'intérêts** : Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière qui pourrait être interprétée comme un conflit d'intérêts potentiel

## Mots-clés

Ivermectine, COVID-19, maladie infectieuse, infection pulmonaire, insuffisance respiratoire

## Résumé

En mars 2020, le professeur Paul E. Marik a créé et dirigé la Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) afin d'examiner en permanence les données scientifiques fondamentales, biologiques et cliniques qui émergent rapidement pour développer un protocole de traitement pour la COVID-19. La FLCCC a découvert récemment que

l'Ivermectine, un médicament antiparasitaire, a des propriétés antivirales et anti-inflammatoires très puissantes contre le SARS-CoV-2 et la COVID-19. Cette conclusion est basée sur les résultats d'études de plus en plus nombreuses qui font état d'une efficacité, non seulement dans les modèles in vitro et animaux, mais aussi dans de nombreux essais cliniques du monde entier. Des améliorations répétées, constantes et de grande ampleur des résultats cliniques sont signalées lorsqu'on utilise l'ivermectine à la fois en tant qu'agent prophylactique et dans toutes les phases de la maladie, à partir d'essais contrôlés multiples, de grande envergure, randomisés et observationnels. En outre, les données montrant les effets sur les résultats sanitaires à l'échelle de la population sont le résultat de multiples grandes "expériences naturelles" qui ont eu lieu lorsque divers ministères régionaux de la santé et autorités gouvernementales de pays d'Amérique du Sud ont lancé des campagnes de "distribution d'ivermectine" à leurs populations dans l'espoir que le médicament s'avérerait efficace. Les diminutions marquées, reproductibles et associées dans le temps du nombre de cas et du taux de mortalité dans chacune de ces régions par rapport aux régions voisines où de telles campagnes n'ont pas eu lieu, suggèrent que l'ivermectine pourrait s'avérer être une solution globale à la pandémie. À notre connaissance, la présente étude est la première à rassembler suffisamment de données cliniques pour démontrer le signal fort de l'efficacité thérapeutique, car elle se fonde sur de nombreux essais cliniques portant sur plusieurs phases de la maladie. L'une des limites est que la moitié des essais contrôlés ont été publiés dans des publications évaluées par des pairs, le reste des résultats des essais contrôlés étant tirés de manuscrits téléchargés sur des sites de prépublication. Il est désormais habituel que les données des essais provenant des sites de prépublication influencent immédiatement les pratiques thérapeutiques pendant la pandémie; toutefois, étant donné les thérapies controversées adoptées à la suite de cette pratique, le FLCCC soutient qu'il est impératif que nos principales agences de soins de santé nationales et internationales consacrent les ressources nécessaires pour valider plus rapidement ces études et confirmer les impacts épidémiologiques positifs majeurs qui ont été enregistrés lorsque l'ivermectine est largement distribuée dans les populations ayant une forte incidence d'infections à la COVID-19.

## **Introduction**

En mars 2020, le professeur Paul E. Marik a créé un groupe d'experts appelé Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) et en a pris la tête<sup>1</sup>. Ce groupe de médecins experts en soins intensifs et de leaders d'opinion a immédiatement commencé à examiner les données scientifiques fondamentales, biologiques et cliniques sur la COVID-19 qui émergeaient, ce qui a ensuite conduit à la création rapide d'un protocole de traitement pour les patients hospitalisés appelé MATH+, basé sur l'expertise collective du groupe dans la recherche et le traitement de multiples autres infections graves causant des lésions pulmonaires.

Deux manuscrits examinant différents aspects du fondement scientifique et de l'évolution des preuves cliniques publiées à l'appui du protocole MATH+ ont été publiés dans des revues médicales importantes à deux moments différents de la pandémie (Kory et al., 2020 ; Marik et al., 2020). L'article le plus récent faisait état d'un taux de mortalité hospitalière de 6,1 % chez les patients atteints de COVID-19, mesuré dans les deux

---

<sup>1</sup> <https://www.flccc.net>

hôpitaux américains qui ont systématiquement adopté le protocole MATH+ (Kory et al., 2020). Il s'agit d'un taux de mortalité nettement inférieur au taux de mortalité hospitalière de 23,0 % calculé à partir d'une revue de 45 études portant sur plus de 230 000 patients (données non publiées ; disponibles sur demande). Pour une revue des interventions thérapeutiques composant le protocole MATH+ actuel, voir la figure 1 ci-dessous.

## MATH+ PROTOCOLE DE TRAITEMENT HOSPITALIER POUR LA COVID-19

MATH+ v6  
2020-11-12

MÉDICATION	INDICATION/INITIATION	POSOLOGIE RECOMMANDÉE	TITRAGE/DURÉE
<b>Méthylprednisolone</b>	A. Hypoxémie légère : nécessite de l'O <sub>2</sub> par CN afin de maintenir une saturation < 92%	40 mg bolus i.v. ensuite 20 mg i.v. deux fois par jour	A1. Après l'arrêt de l'apport d'O <sub>2</sub> , passer à 20 mg par jour × 3 jours puis 10 mg par jour × 3 jours, surveiller la réponse CRP. A2. Si la FiO <sub>2</sub> , ou la CRP augmente, passer au point B.
	B. Hypoxémie modérée à sévère (haut débit d'O <sub>2</sub> , VNIPP, VMI)	Protocole en cas d'insuffisance respiratoire liée à la COVID 19 (voir flccc.net/respiratory-support-c19/) Préféré : 80 mg bolus i.v., suivis par 80 mg/240 ml dans une perfusion i.v. de solution saline à 10 ml/h Alternative : 40 mg i.v. deux fois par jour	B1. Après l'arrêt de la VMI, de la VNIPP, ou du haut débit d'O <sub>2</sub> , passer à 20 mg deux fois par jour. Après l'arrêt de l'apport d'O <sub>2</sub> , alors réduire à 20 mg/jour pendant 3 jours, puis à 10 mg/jour pendant 3 jours. B2. S'il n'y a pas d'amélioration de l'oxygénation au bout de 2 à 4 jours, doubler la dose à 160 mg/par jour. B3. S'il n'y a pas d'amélioration et de diminution de la CRP/ ferritine, passer à la « Dose pulsée » ci-dessous.
	C. Maladie réfractaire / choc cytokinique	Dose « pulsée » avec 125 mg i.v. toutes les 6 à 8 heures	Continuer pendant 3 jours puis diminuer à 80 mg i.v./dose quotidienne ci-dessus (B). S'il n'y a toujours pas de réponse ou si la CRP/ferritine est élevée/augmente, envisager le « Traitement de sauvetage » ci-dessous.
<b>Acide ascorbique</b>	O <sub>2</sub> < 4 L/min dans le service d'hospitalisation	500–1000 mg par voie orale toutes les 6 heures	Jusqu'à la sortie de l'hôpital
	O <sub>2</sub> > 4 L/min ou dans l'unité des soins intensifs	1,5–3 g par voie intraveineuse toutes les 6 heures	Après 7 jours ou à la sortie de l'USI selon ce qui se produit en premier, passer alors à la dose orale ci-dessus.
<b>Thiamine</b>	Patients des soins intensifs	200 mg i.v. deux fois par jour	Après 7 jours ou à la sortie de l'USI selon ce qui se produit en premier
<b>Héparine (LMWH)</b>	Patients dans le service hospitalier ≤ 4 L/min O <sub>2</sub>	0,5 mg/kg deux fois par jour Contrôler l'activité anti-Xa, objectif 0,2–0,5 UI/ml	Jusqu'à la sortie de l'hôpital puis entamer les AOD à la moitié de la dose pendant 4 semaines
	Patients dans l'USI ou > 4 L/min O <sub>2</sub>	1 mg/kg deux fois par jour Contrôler l'activité anti-Xa, objectif 0,6–1 UI/ml	L'occurrence la plus tardive : sortie de l'USI ou arrêt de l'apport en oxygène, puis réduction au dosage prévu ci-dessus pour le service hospitalier
<b>Ivermectin</b> (doit être envisagée comme médicament principal)	Lors de l'admission à l'hôpital et/ou à l'USI	0,2 mg/kg – aux jours 1 et 3	Répéter – aux jours 6 et 8 s'il n'y a pas de guérison
<b>Vitamine D</b>	Patients dans le service hospitalier ≤ 4 L/min O <sub>2</sub>	Calcifédiol préféré : 0,532 mg PO au jour 1, puis 0,266 mg PO aux jours 3 et 7 et de manière hebdomadaire par la suite Cholécalciférol : 10 000 UI/jour PO ou 60 000 UI au jour 1, 30 000 UI/jour aux jours 3 et 7 et ensuite de manière hebdomadaire	Jusqu'à la sortie de l'hôpital
	Patients de l'USI ou O <sub>2</sub> > 4 L/min	Cholécalciférol : 480 000 UI (30 ml) PO lors de l'admission, puis vérifier le taux de vitamine D au jour 5, s'il est < 20 ng/ml, 90 000 UI/jour PO pendant 5 jours	Jusqu'à la sortie de l'USI
<b>Atorvastatine</b>	Patients de l'unité des soins intensifs	80 mg PO par jour	bis zur Entlassung
<b>Mélatonine</b>	Patients hospitalisés	6–12 mg PO la nuit	Jusqu'à la sortie de l'hôpital
<b>Zinc</b>	Patients hospitalisés	75–100 mg PO par jour	Jusqu'à la sortie de l'hôpital
<b>Famotidine</b>	Patients hospitalisés	40–80 mg PO deux fois par jour	Jusqu'à la sortie de l'hôpital
<b>Échange plasmatique thérapeutique</b>	Patients réfractaires à la dose pulsée de stéroïdes	5 sessions, un jour sur deux	Fin de 5 échanges

Légende : AOD = anticoagulants oraux directs, CRP = protéine C réactive, i.v. = intraveineuse, USI = unité de soins intensifs, UI = unités internationales, VMI = ventilation mécanique invasive, VNIPP = ventilation non invasive par pression positive, O<sub>2</sub> = oxygène, PO (par voie orale) = administration orale

Bien que l'adoption de MATH+ ait été considérable, elle ne s'est produite à large échelle qu'après que l'efficacité thérapeutique de la majorité des composants du protocole (corticostéroïdes, acide ascorbique, héparine, statines, vitamine D, mélatonine) ait été soit

validée dans des essais contrôlés randomisés ultérieurs, soit plus fortement étayée par de vastes ensembles de données d'observation (Entrenas Castillo et al., 2020; Horby et al., 2020; Jehi et al., 2020; Nadkarni et al., 2020; Rodriguez-Nava et al., 2020; Zhang et al., 2020a; Zhang et al., 2020b). Malgré la pléthore de preuves à l'appui, le protocole MATH+ pour les patients hospitalisés ne s'est pas encore généralisé. En outre, le monde est en proie à une crise qui s'aggrave et risque de submerger à nouveau les hôpitaux et les unités de soins intensifs. Au 16 décembre 2020, le nombre de décès attribués à la COVID-19 aux États-Unis a atteint 311 073 avec plus de 6,8 millions de cas actifs, le nombre le plus élevé à ce jour.<sup>2</sup> De nombreux pays européens ont maintenant commencé à imposer de nouvelles séries de restrictions et de confinements.<sup>3</sup>

Ces développements alarmants ont été aggravés par une vague de résultats récemment publiés d'essais thérapeutiques réalisés sur des médicaments supposés efficaces contre la COVID-19, qui ont montré une absence d'impact sur la mortalité : le remdesivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir/ritonavir, l'interféron, le plasma convalescent, le tocilizumab et le traitement par anticorps monoclonal (Agarwal et al., 2020; Consortium, 2020; Hermine et al., 2020; Salvarani et al., 2020).<sup>4</sup> Un an après le début de la pandémie, la seule thérapie considérée comme « éprouvée » pour sauver des vies dans le cadre de la COVID-19 est l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients atteints d'une maladie modérée à grave (Horby et al., 2020). Le plus préoccupant est le fait que peu de choses se sont avérées efficaces pour prévenir la progression de la maladie afin d'éviter l'hospitalisation.

Heureusement, il apparaît maintenant que l'ivermectine, un médicament antiparasitaire largement utilisé et dont les propriétés antivirales et anti-inflammatoires sont connues, s'avère être un traitement très puissant et efficace durant plusieurs phases de la COVID-19. Bien qu'un nombre croissant d'études étayant cette conclusion aient fait l'objet d'un examen par les pairs, environ la moitié des données d'essais restantes proviennent de manuscrits téléchargés sur des sites de prépublication, une pratique désormais courante pour la diffusion et l'adoption rapides de nouvelles thérapies dans le cadre de la pandémie. Le groupe d'experts du FLCCC, dans son engagement prolongé et continu à examiner les données médicales émergentes, et considérant l'impact de la récente flambée, est maintenant parvenu à un consensus en recommandant que l'ivermectine soit systématiquement et globalement adoptée pour la prophylaxie et le traitement de la COVID-19.

La recommandation de la FLCCC est basée sur les conclusions suivantes, tirées des données existantes, qui seront examinées en détail dans la suite de cet article :

1) Depuis 2012, de multiples études in vitro ont démontré que l'ivermectine inhibe la réplication de nombreux virus, notamment ceux de la grippe, de Zika, de la dengue, etc. (Mastrangelo et al., 2012; Wagstaff et al., 2012; Tay et al., 2013; Götz et al., 2016; Varghese et al., 2016; Atkinson et al., 2018; Lv et al., 2018; King et al., 2020; Yang et al., 2020).

---

<sup>2</sup> <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/us/>

<sup>3</sup> <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/12/15/946644132/some-european-countries-batten-down-for-the-holidays-with-new-coronavirus-lockdo>

<sup>4</sup> <https://www.lilly.com/news/stories/statement-activ3-clinical-trial-nih-covid19>

2) L'ivermectine inhibe la réplication du SARS CoV-2 et sa liaison au tissu hôte par plusieurs mécanismes observés et proposés (Caly et al., 2020b).

3) L'ivermectine possède de puissantes propriétés anti-inflammatoires, des données in vitro démontrant une profonde inhibition à la fois de la production de cytokines et de la transcription du facteur nucléaire-κB (NF-κB), le médiateur le plus puissant de l'inflammation (Zhang et al., 2008;Ci et al., 2009;Zhang et al., 2009).

4) L'ivermectine diminue la charge virale de manière significative et protège contre les lésions des organes dans de multiples modèles animaux lorsque ceux-ci sont infectés par le SARS CoV-2 ou des coronavirus similaires (Arevalo et al., 2020;de Melo et al., 2020).

5) L'ivermectine prévient la transmission et le développement de la COVID-19 chez les personnes exposées à des patients infectés (Behera et al., 2020;Bernigaud et al., 2020;Carvallo et al., 2020b;Elgazzar et al., 2020;Hellwig et Maia, 2020;Shouman, 2020).

6) L'ivermectine accélère le rétablissement et prévient la détérioration chez les patients atteints de formes légères à modérées de la maladie, traités tôt après les symptômes (Carvallo et al., 2020a;Elgazzar et al., 2020;Gorial et al., 2020;Khan et al., 2020;Mahmud, 2020;Morgenstern et al., 2020;Robin et al., 2020).

7) L'ivermectine accélère le rétablissement et évite l'admission aux soins intensifs et le décès de patients hospitalisés (Elgazzar et al., 2020 ; Hashim et al., 2020 ; Khan et al., 2020 ; Niaee et al., 2020 ; Portmann-Baracco et al., 2020 ; Rajter et al., 2020 ; Spoorthi V, 2020).

8) L'ivermectine réduit la mortalité chez les patients gravement malades atteints de la COVID-19 (Elgazzar et al., 2020;Hashim et al., 2020;Rajter et al., 2020).

9) L'ivermectine entraîne des réductions frappantes des taux de létalité dans les régions où son utilisation est répandue (Chamie, 2020).<sup>5</sup>

10) L'innocuité, la disponibilité et le coût de l'ivermectine sont presque sans égal, compte tenu de ses interactions médicamenteuses quasi nulles, ainsi que des effets secondaires légers et rares observés en près de 40 ans d'utilisation et des milliards de doses administrées (Kircik et al., 2016).

11) L'Organisation mondiale de la santé a depuis longtemps inscrit l'ivermectine sur sa « Liste des médicaments essentiels ».<sup>6</sup>

Voici un examen complet des données d'efficacité disponibles au 14 décembre 2020, tirées d'études in vitro, animales, cliniques et de données épidémiologiques, qui montrent toutes les effets susmentionnés de l'ivermectine dans la COVID-19.

### **Études in vitro et animales sur l'activité de l'ivermectine contre le SARS-CoV-2**

---

<sup>5</sup> <https://trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>

<sup>6</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU201907>

Depuis 2012, un nombre croissant d'études cellulaires ont démontré que l'ivermectine possède des propriétés antivirales contre un nombre croissant de virus à ARN, notamment la grippe, le Zika, le VIH, la dengue et, surtout, le SARS-CoV-2 (Mastrangelo et al., 2012;Wagstaff et autres, 2012;Tay et autres, 2013;Götz et autres, 2016;Varghese et autres, 2016;Atkinson et autres, 2018;Lv et autres, 2018;King et autres, 2020;Yang et autres,2020). Les mécanismes d'action par lesquels l'ivermectine interfère avec l'entrée et la réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines sont de plus en plus connus. Caly et al. ont d'abord signalé que l'ivermectine inhibe de manière significative la réplication du SARS-CoV-2 dans un modèle de culture cellulaire, en observant la quasi-absence de tout matériel viral 48 heures après l'exposition à l'ivermectine (Caly et al., 2020a). Cependant, certains se sont demandé si cette observation était généralisable sur le plan clinique vu qu'on ne pouvait atteindre des concentrations tissulaires similaires à celles de leur modèle expérimental en utilisant des doses standard ou même massives d'ivermectine (Bray et al., 2020;Schmith et al., 2020). Il convient de noter que les concentrations requises pour obtenir un effet dans des modèles de culture cellulaire ressemblent peu à la physiologie humaine, vu l'absence de système immunitaire actif travaillant en synergie avec un agent thérapeutique tel que l'ivermectine. De plus, une exposition prolongée à un médicament nécessiterait probablement une fraction de la dose d'un modèle cellulaire à court terme. Il est également possible que des mécanismes d'action coexistants ou alternatifs expliquent les effets cliniques observés, tels que la liaison compétitive de l'ivermectine avec les régions de liaison du récepteur hôte de la protéine de pointe du SARS-CoV-2, comme le proposent six études de modélisation moléculaire (Dayer, 2020;Hussien et Abdelaziz, 2020;Lehrer et Rheinstein, 2020;Maurya, 2020;Nallusamy et al., 2020;Suravajhala et al., 2020). Dans quatre de ces études, l'ivermectine a été identifiée comme ayant la plus grande ou une des plus grandes affinités de liaison avec les régions de liaison de la protéine de pointe S1 du SARS-CoV-2 parmi les centaines de molécules examinées collectivement, l'ivermectine n'étant pas l'objet d'étude particulier de quatre de ces études (Schein, 2020). Il s'agit du même mécanisme par lequel les anticorps viraux, en particulier ceux générés par les vaccins Pfizer et Moderna, contiennent le virus du SARS-CoV-2. La forte activité de liaison de l'ivermectine à la protéine de pointe du SARS-CoV-2 pourrait limiter la liaison au récepteur ACE-2 ou aux récepteurs de l'acide sialique, respectivement, soit en empêchant l'entrée du virus dans la cellule, soit en empêchant l'hémagglutination, mécanisme pathologique récemment proposé pour la COVID-19 (Dasgupta J, 2020;Dayer, 2020;Lehrer et Rheinstein, 2020;Maurya, 2020;Schein, 2020). Il a également été démontré que l'ivermectine se lie ou interfère avec de multiples protéines structurelles et non structurelles essentielles dont le virus a besoin pour se répliquer (Lehrer et Rheinstein, 2020;Sen Gupta et al., 2020). Enfin, l'ivermectine se lie également à l'ARN polymérase (RdRp) dépendante de l'ARN du SARS-CoV-2, inhibant ainsi la réplication virale (Swargiary, 2020).

Arevalo et al. ont étudié la réponse à 500 mcg/kg d'ivermectine par rapport à un placebo dans un modèle murin infecté par un coronavirus à ARN de la famille de type 2 similaire au SARS-CoV-2, (virus de l'hépatite de la souris) (Arevalo et al., 2020). L'étude a porté sur 40 souris infectées, dont 20 traitées à l'ivermectine, 20 avec une solution saline tamponnée au phosphate, puis 16 souris témoins non infectées qui ont également reçu la solution saline tamponnée au phosphate. Au cinquième jour, toutes les souris ont été euthanasiées afin d'examiner leurs tissus et d'évaluer la charge virale. Les 20 souris infectées non traitées à l'ivermectine présentaient toutes une grave nécrose hépatocellulaire entourée d'une grave infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire associée à une charge

virale hépatique élevée (52 158 UA), tandis que chez les souris traitées à l'ivermectine, la charge virale mesurée était beaucoup plus faible (23 192 UA ;  $p < 0,05$ ), seules quelques souris traitées à l'ivermectine présentant des lésions du foie histopathologiques avec des différences statistiquement non significatives par rapport aux foies des souris témoins non infectées.

Dias De Melo et ses collègues ont récemment publié les résultats d'une étude réalisée sur des hamsters dorés à qui le virus du SARS-CoV-2 a été inoculé par voie intranasale. Au moment de l'infection, les animaux ont également reçu une injection sous-cutanée unique de 0,4 mg/kg d'ivermectine (de Melo et al., 2020). Les animaux témoins n'ont reçu que la solution physiologique. Ils ont constaté ce qui suit chez les hamsters traités à l'ivermectine : une réduction spectaculaire de l'anosmie (33,3 % contre 83,3 %,  $p = 0,03$ ) qui était également liée au sexe, les hamsters mâles présentant une réduction du score clinique tandis que les hamsters femelles traitées ne présentaient aucun signe d'anosmie. Ils ont également constaté des réductions significatives des concentrations de cytokines dans le cornet nasal et les poumons des animaux traités, malgré l'absence de différences apparentes dans les titres viraux.

### **Études de prophylaxie de l'exposition sur la capacité de l'ivermectine à prévenir la transmission de la COVID-19**

Des données sont aussi disponibles maintenant sur la diminution importante et statistiquement significative de la transmission de la COVID-19 chez les sujets humains, basées sur les données de quatre essais contrôlés randomisés (ECR) et trois essais contrôlés observationnels (ECO), quatre des sept (dont deux ECR) ayant été publiés dans des revues à comité de lecture (Behera et al., 2020; Bernigaud et al., 2020; Carvallo et al., 2020b; Elgazzar et al., 2020; Hellwig et Maia, 2020; Shouman, 2020).

Elgazzar et ses collègues de l'université de Benha en Égypte ont randomisé 200 contacts de patients COVID-19 dans les soins de santé et les ménages. Le groupe d'intervention était composé de 100 patients ayant reçu une forte dose de 0,4 mg/kg le premier jour et une seconde dose le septième jour en plus du port d'un équipement de protection individuelle (EPI), tandis que le groupe de contrôle de 100 contacts ne portait qu'un EPI (Elgazzar et al., 2020). Ils ont rapporté une réduction importante et statistiquement significative des contacts testés positifs par RT-PCR lorsqu'ils étaient traités avec de l'ivermectine par rapport aux témoins, 2 % contre 10 %,  $p < 0,05$ .

Shouman a mené un ECR à l'université de Zagazig en Égypte, incluant 340 (228 traités, 112 témoins) membres de la famille de patients positifs au SARS-CoV-2 par PCR (Shouman, 2020). L'ivermectine (environ 0,25 mg/kg) a été administrée deux fois, le jour du test positif et 72 heures plus tard. Après un suivi de deux semaines, on a constaté une diminution importante et statistiquement significative des symptômes de la COVID-19 chez les membres du ménage traités à l'ivermectine, 7,4 % contre 58,4 %,  $p < 0,001$ . De même, dans un autre ECR mené par Carvallo et al. en Argentine et impliquant 229 citoyens en bonne santé, 131 ont été randomisés pour recevoir un traitement avec 0,2 mg de gouttes d'ivermectine prises par voie orale cinq fois par jour (Carvallo et al., 2020b). Après 28 jours, aucun des patients du groupe recevant une prophylaxie à l'ivermectine n'avait été testé positif au SRAS-COV-2 contre 11,2 % des patients du groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Dans un

essai contrôlé observationnel beaucoup plus important de 1195 travailleurs de la santé réalisé par le même groupe, ils ont constaté que sur une période de 3 mois, aucune infection n'avait été enregistrée parmi les 788 travailleurs qui prenaient une prophylaxie hebdomadaire à l'ivermectine, alors que 58 % des 407 personnes du groupe témoin étaient tombées malades à cause de la COVID-19. Cette étude démontre que la protection contre la transmission peut être obtenue parmi les travailleurs de la santé à haut risque en prenant 12 mg une fois par semaine (Carvallo et al., 2020b).

La dose hebdomadaire de l'étude de Carvallo sur une période de 4 mois n'était peut-être pas nécessaire étant donné que, dans un récent ECR à Dhaka, au Bangladesh, le groupe d'intervention (n=58) a pris 12 mg une seule fois par mois pendant une période similaire de 4 mois et a également signalé une diminution importante et statistiquement significative des infections par rapport aux témoins, 6,9 % contre 73,3 %,  $p < 0,05$  (Alam et al., 2020). Ensuite, dans une vaste étude rétrospective observationnelle cas-témoins en Inde, Behera et al. ont rapporté que parmi 186 paires cas-témoins (n=372) de travailleurs de la santé, ils ont identifié 169 participants qui avaient pris une forme de prophylaxie, dont 115 une prophylaxie à l'ivermectine (Behera et al., 2020). Après analyse par paires appariées, ils ont rapporté que chez les travailleurs qui avaient pris deux doses d'ivermectine en prophylaxie à l'ivermectine, l'odds ratio de contracter la COVID-19 était nettement inférieur (0,27, 95 % IC, 0,15-0,51). Il est à noter que la prophylaxie par dose unique n'a pas été jugée protectrice dans cette étude. Sur la base des résultats de l'étude et de l'étude prophylactique égyptienne, l'Institut indien des sciences médicales a mis en place un protocole prophylactique pour ses travailleurs de la santé. Ceux-ci prennent désormais deux doses de 0,3 mg/kg d'ivermectine à 72 heures d'intervalle et répètent la dose chaque mois.

Des données qui éclairent davantage le rôle protecteur de l'ivermectine contre la COVID-19, proviennent d'une étude sur les résidents de maisons de retraite en France qui a révélé que dans un établissement ayant souffert d'une épidémie de gale où les 69 résidents et 52 membres du personnel ont été traités à l'ivermectine (Behera et al., 2020), pendant la période entourant cet événement, 7/69 résidents sont tombés malades de la COVID-19 (10,1 %). Dans ce groupe, dont l'âge moyen est de 90 ans, un seul résident a eu besoin d'une assistance en oxygène et aucun n'est décédé. Dans un groupe témoin apparié de résidents d'établissements voisins, 22,6 % des résidents sont tombés malades et 4,9 % sont décédés.

La preuve la plus irréfutable de l'efficacité de l'ivermectine comme agent prophylactique a probablement été publiée récemment dans l'International Journal of Anti-Microbial agents, où un groupe de chercheurs a analysé les données en utilisant la banque de données sur la chimiothérapie prophylactique administrée par l'OMS ainsi que les nombres de cas obtenus par Worldometers, un site public de regroupement de données utilisé entre autres par l'université Johns Hopkins (Hellwig et Maia, 2020). Lorsqu'ils ont comparé les données de pays suivant des programmes actifs d'administration massive d'ivermectine pour la prévention des infections parasitaires, ils ont découvert que le nombre de cas de la COVID-19 était significativement plus faible dans les pays avec des programmes actifs récemment, à un degré élevé de signification statistique,  $p < .001$ .

La figure 2 ci-dessous présente une méta-analyse de tous les essais contrôlés de prophylaxie à l'ivermectine par COVID-19 mentionnés ci-dessus.



Group e par type	Nom de l'étude	Statistiques pour chaque étude					Infection symptomatique/total		Odds ratio et 95 % CI
		Odd s ratio	Limite inf.	Limite sup.	Valeur Z	Valeur p	Group e ivermectin e	Group e contrô le	
Obs	Behera	0.127	0.069	0.232	-6.704	0.000	15/91	171/281	
Obs	Carvalho-2	0.000	0.000	0.007	-5.426	0.000	0/788	237/407	
Obs	Alam	0.027	0.008	0.086	-6.077	0.000	4/58	44/60	
Obs		0.076	0.045	0.128	-9.616	0.000			
ECR	Elgazzar	0.184	0.039	0.861	-2.150	0.032	2/100	10/100	
ECR	Shouman	0.057	0.029	0.110	-8.542	0.000	15/203	59/101	
ECR	Carvalho-1	0.029	0.002	0.497	-2.441	0.015	0/131	11/98	
ECR		0.066	0.036	0.118	-9.019	0.000			
Globale		0.071	0.048	0.105	-13.179	0.000			

D'autres données confirmant le rôle de l'ivermectine dans la diminution des taux de transmission proviennent de pays d'Amérique du Sud où, rétrospectivement, de grandes « expériences naturelles » se sont déroulées. Par exemple, dès le mois de mai, divers ministères régionaux de la santé et autorités gouvernementales au Pérou, au Brésil et au Paraguay ont lancé des campagnes de « distribution d'ivermectine » à leurs citoyens (Chamie, 2020). Au Brésil, les villes d'Itajaí, de Macapa et de Natal ont distribué des quantités massives de doses d'ivermectine, alors que Natal en a distribué un million<sup>7</sup>. Les données du tableau 1 ci-dessous proviennent du site officiel du gouvernement brésilien et du consortium de presse national et montrent une forte diminution du nombre de cas dans les trois villes peu après le début de la distribution par rapport aux villes voisines qui n'ont pas mené de telles campagnes.

**Tableau 1. Comparaison de la diminution du nombre de cas dans les villes brésiliennes avec et sans campagne de distribution d'ivermectine** (les villes en gras ont distribué de l'ivermectine, la ville régionale voisine en-dessous n'en a pas distribué).

REGION	NOUVEAUX CAS	JUIN	JUILLET	AOÛT	POPULATION 2020 (1000)	% DIMINUTION NOUVEAUX CAS DANS CETTE PERIODE
<b>Sud</b>	<b>Itajaí</b>	<b>2123</b>	<b>2854</b>	<b>998</b>	<b>223</b>	<b>- 53 %</b>
	Chapecó	1760	1754	1405	224	- 20 %
<b>Nord</b>	<b>Macapá</b>	<b>7966</b>	<b>2481</b>	<b>2370</b>	<b>503</b>	<b>- 70 %</b>
	Ananindeua	1520	1521	1014	535	- 30 %
<b>Nord Est</b>	<b>Natal</b>	<b>9009</b>	<b>7554</b>	<b>1590</b>	<b>890</b>	<b>- 82 %</b>
	João Pessoa	9437	7963	5384	817	- 43 %

<sup>7</sup> <https://trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>

Des exemples similaires de baisses temporelles associées du nombre de cas et du taux de mortalité dans les régions qui ont entrepris des campagnes de distribution d'ivermectine sont en cours d'examen et seront présentés plus en détail ci-dessous (Chamie, 2020).

Le tableau 2a ci-dessous présente un résumé détaillé de chaque essai qui a constitué la base des preuves cliniques précédemment examinée.

**Tableau 2a. Résumé des études cliniques évaluant l'efficacité de la prophylaxie par ivermectine dans le cadre de la COVID-19**

Essais prophylactiques					% Ivermectine vs. % Contrôles
AUTEUR, PAYS, SOURCE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE, TAILLE	SUJETS DE L'ÉTUDE	DOSE D'IVERMECTINE	FRÉQUENCE DE DOSE	RÉSULTATS CLINIQUES RAPPORTÉS
Shouman W, Egypt <i>www.clinicaltrials.gov</i> NCT04422561	RCT N=304	Membres du ménage de patients avec test PCR +COVID-19	40–60 kg: 15 mg 60–80 kg: 18 mg > 80 kg: 24 mg	Deux doses, à 72 h d'intervalle	7.4 % vs. 58.4 % ont développé des symptômes de la COVID-19, p<0.001
Carvalho H, Argentina <i>Journal of Biochemical Research and Investigation</i> doi.org/10.31546/2633-8653.1007	RCT N=229	Patients en bonne santé négatifs à la PCR COVID-19	0.2 mg gouttes	1 goutte 5x/j pendant 28 jours	0.0 % vs. 11.2 % ont contracté la COVID-19 p<0.001
Elgazzar A, Egypt ResearchSquare doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	RCT N=200	Contacts de soins de santé et de ménages de pts avec test PCR COVID-19 +	0.4 mg/kg	Deux doses, jour 1 and jour 7	2 % vs. 10 % testés positifs à la COVID-19 p<0.05
Alam MT. Bangladesh <i>European J Med Hlth Sciences</i> 10.24018/ejmed.2020.2.6.599	Quasi-RCT N=118	Travailleurs de la santé	12 mg	Mensuel	6.9 % vs. 73.3 %, p<0.05
Carvalho H. Argentina <i>Journal of Biochemical Research and Investigation</i> doi.org/10.31546/2633-8653.1007	OCT N=1,195	Travailleurs de la santé	12 mg	Une fois par semaine jusqu'à 10 semaines	0.0 % des 788 travailleurs prenant l'ivermectine vs. 58 % des 407 contrôles ont contracté la COVID-19.
Behera P, India <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661	OCT N=186 paires de case contrôle	Travailleurs de la santé	0.3 mg/kg	Jour 1 et jour 4	2 doses ont réduit les chances de contracter la COVID-19 (OR 0.27 95 % CI 0.16–0.53)
Bernigaud C. France <i>Annales de Dermatologie et de Venerologie</i> doi.org/10.1016/j.annder.2020.09.231	OCT N=69 case control pairs	Résidents de maisons de repos	0.2 mg/kg	Unique	10.1 % vs. 22.6 % des résidents ont contracté la COVID-19 0.0 % vs 4.9 % de mortalité
Hellweg M. USA <i>J Antimicrobial Agents</i> doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248	OCT N=52 countries	Pays avec et sans programmes de prophylaxie de la MIV	Inconnu	Variable	Incidence significativement plus faible de la COVID-19 dans les pays africains disposant de programmes de prophylaxie par IVM p<0.001

Figure 2a légende : IVM = ivermectine OCT = essai contrôlé observationnel, PCR – réaction en chaîne de la polymérase RCT = essai contrôlé randomisé

## **Études cliniques sur l'efficacité de l'ivermectine dans le traitement des patients ambulatoires légèrement malades**

Actuellement, six études portant sur plus de 3 000 patients souffrant de maladie légère en consultation ambulatoire ont été réalisées, soit un ensemble de cinq ECR et quatre séries de cas (Cadejani et al., 2020;Carvallo et al., 2020a;Chaccour et al., 2020;Chowdhury et al., 2020;Espitia-Hernandez et al., 2020;Gorial et al., 2020;Hashim et al., 2020;Khan et al., 2020;Mahmud, 2020;Podder et al., 2020).

Le plus grand ECR de Mahmud et al. a été mené à Dhaka, au Bangladesh, et a ciblé 400 patients, 363 patients ayant terminé l'étude (Mahmud, 2020). Dans cette étude, comme dans bien d'autres études cliniques à examiner, le traitement comprenait un antibiotique de type tétracycline (doxycycline) ou macrolide (azithromycine) . L'importance de l'inclusion d'antibiotiques tels que la doxycycline ou l'azithromycine n'est pas claire, cependant, les antibiotiques tétracycline et macrolide ont tous deux des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs et même antiviraux reconnus (58-61). Bien que les données publiées de cette étude ne précisent pas le nombre de patients légèrement malades en consultation ambulatoire par rapport aux patients traités hospitalisés, des critères cliniques importants ont été profondément influencés, avec une augmentation des taux d'amélioration précoce (60,7 % contre 44,4 %  $p < 0,03$ ) et une diminution des taux de détérioration clinique (8,7 % contre 17,8 %,  $p < 0,013$ ). Étant donné que la cohorte de l'étude était principalement composée de patients en ambulatoire légèrement malades, seuls deux décès ont été observés (tous deux dans le groupe contrôle).

Un autre ECR de Hashim et al. à Bagdad, en Irak, comprenait 140 patients répartis de manière égale ; le groupe de contrôle a reçu les soins standard, le groupe traité comprenait une combinaison de patients ambulatoires et de patients hospitalisés (Hashim et al., 2020). Sur les 96 patients souffrant d'une maladie légère à modérée, ils ont traité 48 patients avec une combinaison d'ivermectine/doxycycline et de soins standard et ont comparé les résultats aux 48 patients traités uniquement avec des soins standard. La norme de soins dans cet essai comprenait de nombreux éléments du protocole MATH+, tels que la dexaméthasone 6 mg/jour ou la méthylprednisolone 40 mg deux fois par jour si nécessaire, la vitamine C 1000 mg deux fois par jour, le zinc 75-125 mg/jour, la vitamine D3 5000 UI/jour, l'azithromycine 250 mg/jour pendant 5 jours et l'acétaminophène 500 mg si nécessaire. Bien qu'aucun patient de l'un ou l'autre groupe n'ait empiré ou ne soit décédé, le temps de récupération a été significativement plus court dans le groupe traité à l'ivermectine (6,3 jours contre 13,7 jours,  $p < .0001$ ).

Cadejani au Brésil a réalisé une étude prospective comparant des patients traités soit par ivermectine, soit par hydroxychloroquine, soit par nitazoxanide, où ils décrivent la sélection des patients traités avec chaque agent comme ayant été faite de manière quasi-randomisée (Cadejani et al., 2020). Ils ont constaté que sur les 538 patients traités à l'ivermectine par rapport aux autres groupes, 0 % contre 19,7 % ont dû être hospitalisés ( $p < .0001$ ), 0 % contre 6,6 % ont dû être ventilés mécaniquement ( $p < .0001$ ) et 0 % contre 1,4 % sont décédés (NS).

Un petit ECR espagnol réalisé par Chaccour a récemment été publié, dans lequel 24 patients ont été répartis au hasard entre ivermectine et placebo. Bien qu'ils n'aient pas

constaté de différence dans la positivité de la PCR au jour 7, ils ont constaté des diminutions statistiquement significatives des charges virales, des jours-patients d'anosmie (76 contre 158,  $p < 0,05$ ) et des jours-patients de toux (68 contre 98,  $p < 0,05$ ) (Chaccour et al., 2020).

Un autre ECR sur le traitement à l'ivermectine de 116 patients en ambulatoire a été réalisé par Chowdhury et al. au Bangladesh où ils ont comparé un groupe de 60 patients traités avec la combinaison ivermectine/doxycycline à un groupe de 60 patients traités avec l'hydroxychloroquine/doxycycline avec un critère primaire de temps pour obtenir une PCR négative (Chowdhury et al., 2020). Bien qu'ils n'aient pas constaté de différence dans ce résultat, dans le groupe de traitement, le temps nécessaire à la guérison symptomatique approchait la significativité statistique (5,9 jours contre 7,0 jours,  $p = 0,07$ ). Dans un autre ECR de moindre envergure mené par Podder et al. auprès de 62 patients, ils ont également constaté que le délai de rétablissement des symptômes était plus court et se rapprochait de la significativité statistique (10,1 jours contre 11,5 jours,  $p > 0,05$ , 95 % IC, 0,86 - 3,67) (Podder et al., 2020).

Un groupe médical en République dominicaine a rapporté une série consécutive de 2 688 cas de patients symptomatiques en ambulatoire traités par les services d'urgence, dont la majorité a été diagnostiquée à l'aide d'un algorithme clinique. Les patients ont été traités avec une forte dose unique d'ivermectine de 0,4 mg/kg ainsi que cinq jours d'azithromycine. Seuls 16 des 2 688 patients (0,59 %) ont dû être hospitalisés par la suite et un décès a été enregistré (Morgenstern et al., 2020).

Au Bangladesh, dans une autre série de 100 cas, tous traités avec une combinaison de 0,2 mg/kg d'ivermectine et de doxycycline, aucun patient n'a eu besoin d'être hospitalisé, aucun mort, et les symptômes de tous les patients se sont améliorés dans les 72 heures (Robin et al., 2020).

Une série de cas en Argentine a fait état d'un protocole combinant ivermectine, aspirine, dexaméthasone et énoxaparine. Sur les 135 patients atteints de maladie légère, tous ont survécu (Carvallo et al., 2020a). De même au Mexique, dans une série de cas de 28 patients traités consécutivement à l'ivermectine, tous ont été signalés comme ayant récupéré en un temps moyen de récupération totale de seulement 3,6 jours (Espitia-Hernandez et al., 2020).

Un résumé détaillé de chaque essai, qui comprend la compilation des données cliniques précédemment examinées sur les patients en ambulatoire traités à l'ivermectine, est présenté dans le tableau 2b ci-dessous.

**Tableau 2b. Résumé des études cliniques évaluant l'efficacité de l'ivermectine chez les patients ambulatoires atteints de la COVID-19**

Essais cliniques - patients ambulatoires					% Ivermectine vs. % Contrôles
AUTEUR, PAYS, SOURCE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE, TAILLE	SUJETS DE L'ÉTUDE	DOSE D'IVERMECTINE	FRÉQUENCE DE DOSE	RÉSULTATS CLINIQUES RAPPORTÉS
Mahmud R, Bangladesh <i>www.clinicaltrials.gov</i> NCT0452383	ECR N=363	Patients en ambulatoire et hospitalisés	12 mg + doxycycline	Unique, dans les 3 jours suivant le test PCR	Amélioration précoce 60.7 % vs. 44.4 %, p<.03, détérioration 8.7 % vs 17.8 %, p<.02
Chowdhury A, Bangladesh <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1	ECR N=116	Patients en ambulatoire	0.2 mg//kg + doxycycline	Unique	Temps de récupération 5.93 contre 9.33 jours (p=0.071)
Podder CS, Bangladesh <i>IMC J Med Sci 2020;14(2)</i>	ECR N=62	Patients en ambulatoire	0.2 mg/kg	Unique	Temps de récupération 10.1 vs 11.5 jours (NS), temps moyen 5.3 vs 6.3 (NS)
Cadegiani F. Brazil <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.31.20223883	Quasi-ECR N=722	Patients en ambulatoire	0.2 mg/kg	par jour pendant 3 jours	0 % vs 19.7 % d'hospitalisations, p<0.0001, 0 % vs. 6.6 % ventilés, p<0.0001, 0 % vs 1.4 % de mortalité, NS
Chaccour C. Spain <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-116547/v1	ECR N=24	Patients en ambulatoire	0.4 mg/kg	Unique	Pas de différ. Dans la PCR+ au jour 7, charge virale plus faible jours 4 et 7, (p<0.05), 76 vs 158 jours patient d'anosmie (p<0.05), 68 vs 98 jours patient de toux (p<0.05)
Morgenstern J, Dominican Republic <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505	Séries de cas N=3,099	Patients en ambulatoire et hospitalisés	Ambulatoire : 0.4 mg/kg Patients hospitalisés : 0.3 mg/kg	Ambulatoire : 0.3 mg/kg x 1 dose Patients hospitalisés : 0.3 mg/kg, Jours 1,2,6,7	Mortalité = 0.03 % chez les 2688 patients en ambulatoire, 1 % chez 300 patients hospitalisés non-ICU, 30.6 % chez 111 patients ICU
Carvalho H, Argentina <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619	Séries de cas N=167	Patients en ambulatoire et hospitalisés	24 mg = léger, 36 mg = modéré, 48 mg = sévère	Jours 0 et 7	Les 135 patients avec maladie légère ont survécu, 1/32 (3.1 % patients hospitalisés est mort)
Alam A, Bangladesh, <i>J of Bangladesh College Phys and Surg</i> , 2020;38:10-15 doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512	Séries de cas N=100	Patients en ambulatoire	0.2 mg/kg + doxycycline	Unique	Tous ont eu une amélioration dans les 72 h
Espatia-Hernandez G, Mexico <i>Biomedical Research</i> www.biomedres.info/biomed...-proof-of-concept-study-14435.html	Séries de cas N=28	Patients en ambulatoire	6 mg	Jours 1,2, 7, 8	Tous les patients se sont rétablis Temps moyen de rétablissement 3.6 jours

Figure 2b légende: NS = non statistiquement significatif, p>0.05, OCT = essai contrôlé observationnel, PCR – réaction en chaîne de la polymérase, RCT = essai contrôlé randomisé

## **Les propriétés anti-inflammatoires de l'ivermectine sont compatibles avec une efficacité sur la maladie en phase tardive**

Les preuves de l'activité antivirale de l'ivermectine provenant des études in vitro et sur l'animal sont cohérentes avec l'efficacité démontrée dans les essais de prophylaxie et de traitement précoce mentionnés ci-dessus et la corroborent ; toutefois, tout impact bénéfique sur les populations de patients hospitalisés et en soins intensifs suggère que les puissantes propriétés anti-inflammatoires de l'ivermectine devraient jouer un rôle majeur étant donné que la réplication virale est faible dans les phases ultérieures de la COVID-19, que le virus ne peut pas être cultivé et que des modifications cytopathiques virales ne peuvent être constatées que dans une minorité d'autopsies (Perera et al. , 2020;Polak et al., 2020;Young et al., 2020). Étant donné l'absence générale de présence virale ou d'activité cytopathique à un stade avancé de la maladie, le mécanisme physiopathologique le plus probable est celui identifié par Li et al. qui ont montré que les fragments d'ARN non viables du SARS-CoV-2 entraînaient une mortalité et une morbidité élevées dans la COVID-19 par la provocation d'une réponse inflammatoire envahissante et préjudiciable (Li et al., 2013). Sur la base de ces observations et des bénéfices cliniques de l'ivermectine dans la phase tardive de la maladie, qui seront passés en revue ci-dessous, il semble que les propriétés de l'ivermectine en tant qu'inhibiteur de l'inflammation de mieux en mieux décrites in vitro soient beaucoup plus puissantes sur le plan clinique que ce qui avait été reconnu auparavant. La liste croissante des études démontrant les propriétés anti-inflammatoires de l'ivermectine souligne sa capacité à inhiber la production de cytokines après une exposition aux lipopolysaccharides, à réguler la transcription de NF- $\kappa$ B et à limiter la production d'oxyde nitrique et de prostaglandine E<sub>2</sub> (Zhang et al., 2008;Ci et al., 2009;Zhang et al., 2009).

### **Études cliniques sur l'efficacité de l'ivermectine chez les patients hospitalisés**

Les études sur l'ivermectine chez les patients hospitalisés plus gravement malades comprennent 4 ECR, 4 ECO et une étude d'analyse de base de données (Ahmed et al., 2020;Budhiraja et al., 2020;Camprubi et al., 2020;Chachar et al, 2020;Elgazzar et al., 2020;Gorial et al., 2020;Hashim et al., 2020;Khan et al., 2020;Niaee et al., 2020;Portmann-Baracco et al., 2020;Rajter et al., 2020;Soto-Becerra et al., 2020;Spoorthi V, 2020).

Le plus grand ECR sur des patients hospitalisés a été réalisé en même temps que l'étude sur la prophylaxie examinée ci-dessus par Elgazzar et al (Elgazzar et al., 2020). 400 patients ont été randomisés en 4 groupes de traitement de 100 patients chacun. Les groupes 1 et 2 comprenaient uniquement des patients atteints de maladie légère/modérée, le groupe 1 étant traité avec une dose de 0,4 mg/kg d'ivermectine plus les soins standard (SOC) et le groupe 2 recevant de l'hydroxychloroquine (HCQ) à raison de 400 mg deux fois par jour le 1<sup>er</sup> jour puis 200 mg deux fois par jour pendant 5 jours plus les soins standard. Le taux de progression était statistiquement plus faible dans le groupe traité à l'ivermectine (1 % contre 22 %,  $p < 0.001$ ), avec respectivement aucun décès et 4 décès. Les groupes 3 et 4 ne comprenaient que des patients gravement malades, le groupe 3 étant à nouveau traité avec une dose unique de 0,4 mg/kg plus SOC tandis que le groupe 4 recevait de l'HCQ plus SOC. Dans ce sous-groupe de patients gravement malades, les différences de résultats étaient encore plus importantes, avec à nouveau des taux de progression plus faibles (4 % contre 30 %) et des taux de mortalité (2 % contre 20 %) ( $p < 0,001$ ).

L'ECR mentionné ci-dessus réalisé par Hashim, en grande partie en ambulatoire, a également inclus 22 patients hospitalisés dans chaque groupe. Dans le groupe traité à l'ivermectine/doxycycline, il y avait 11 patients avec un statut sévère et 11 patients avec un statut critique, alors que dans le groupe de soins standard, seuls les patients avec un statut sévère (n=22) ont été inclus en raison de réserves éthiques à l'idée d'inclure des patients avec un statut critique dans le groupe contrôle (45). Cette décision a conduit à un déséquilibre marqué de la gravité de la maladie entre ces groupes de patients hospitalisés. Cependant, malgré la disparité de gravité de la maladie entre les groupes et le petit nombre de patients inclus, des différences dans les résultats en faveur de la combinaison ivermectine/doxycycline ont été constatées, mais toutes n'ont pas atteint la significativité statistique. Par exemple, on a constaté une forte réduction du taux de progression de la maladie (9 % contre 31,8 %,  $p = 0,15$ ) et, surtout, une grande différence de mortalité dans les groupes de patients gravement malades, qui a atteint une significativité statistique limite (0 % contre 27,3 %,  $p = 0,052$ ). Un autre résultat important est le taux de mortalité étonnamment bas de 18 % constaté dans le sous-ensemble des patients avec un statut critique, tous traités à l'ivermectine.

En Iran, un récent ECR a révélé une réduction spectaculaire de la mortalité grâce à l'utilisation de l'ivermectine (Niaee et al., 2020). Parmi les multiples groupes de traitement à l'ivermectine (différentes stratégies de dosage de l'ivermectine ont été utilisées dans les groupes d'intervention), la mortalité moyenne a été de 3,3 %, tandis que la mortalité moyenne dans les groupes de soins standard et de placebo était de 18,8 %, avec un RC de 0,18 (IC à 95 % 0,06-055,  $p < 0,05$ ).

Spoorthi et Sasanak ont réalisé un ECR prospectif sur 100 patients hospitalisés, dans le cadre duquel ils ont traité 50 d'entre eux avec de l'ivermectine et de la doxycycline, tandis que les 50 patients témoins ont reçu un placebo composé de vitamine B6 (Spoorthi V, 2020). Bien qu'aucun décès n'ait été signalé dans les deux groupes, le groupe traité à l'ivermectine a bénéficié d'une durée de séjour à l'hôpital plus courte (3,7 jours contre 4,7 jours,  $p = 0,03$ ) et d'un délai plus court pour la résolution complète des symptômes (6,7 jours contre 7,9 jours,  $p = 0,01$ ).

Le plus grand ECO chez des patients hospitalisés a été réalisé par Rajter et al. au Broward Health Hospitals en Floride et a été récemment publié dans la grande revue médicale Chest (43). Ils ont réalisé un ECO rétrospectif avec ajustement par appariement sur les scores de propension sur 280 patients traités consécutivement et ont comparé ceux traités avec de l'ivermectine à ceux qui n'en avaient pas reçu. 173 patients ont été traités à l'ivermectine (presque tous avec une seule dose) alors que 107 ne l'ont pas été (Rajter et al., 2020). Dans les comparaisons de cohortes appariées sur les scores de propension ou non, on a constaté une baisse de mortalité similaire, importante et statistiquement significative chez les patients traités à l'ivermectine (15,0 % contre 25,2 %,  $p = 0,03$ ). En outre, dans le sous-groupe de patients présentant une atteinte pulmonaire grave, la mortalité a été profondément réduite lorsqu'ils étaient traités à l'ivermectine (38,8 % contre 80,7 %,  $p = 0,001$ ).

Au Bangladesh un autre grand ECO a comparé 115 patients traités à l'ivermectine à une cohorte de soins standard composée de 133 patients (Khan et al., 2020). Bien qu'une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe ivermectine soit de sexe



masculin (c'est-à-dire avec des taux de survie inférieurs, bien décrits dans le cas de la COVID), les groupes étaient par ailleurs bien appariés, et pourtant la diminution de la mortalité a été statistiquement significative (0,9 % contre 6,8 %,  $p < 0,05$ ) (64-66). Le plus grand ECO est une étude menée au Brésil qui a inclus près de 1 500 patients (Portmann-Baracco et al., 2020). Bien que les données primaires n'aient pas été fournies, ils ont rapporté que chez 704 patients hospitalisés traités par dose unique de 0,15 mg/kg d'ivermectine par rapport à 704 témoins, la mortalité globale a été réduite (1,4 % contre 8,5 %, HR 0,2, 95 % CI 0,12-0,37,  $p < 0,0001$ ). De même, chez les patients sous ventilation mécanique, la mortalité a également été réduite (1,3 % contre 7,3 %). Une petite étude menée à Bagdad, en Irak, a comparé 16 patients traités à l'ivermectine à 71 témoins (Gorial et al., 2020). Cette étude a également fait état d'une réduction significative de la durée du séjour à l'hôpital (7 jours contre 13 jours,  $p < 0,001$ ) dans le groupe ivermectine. Dans une petite étude réalisée en Espagne, 13 patients hospitalisés gravement malades traités à l'ivermectine ont été comparés à 13 patients gravement malades non traités à l'ivermectine, avec peu de différence dans les résultats : 53,8 % contre 46,1 % qui sont sortis de l'hôpital au jour 8 et 15,4 % contre 23,1 % qui sont décédés (aucune valeur p rapportée) (Camprubi et al., 2020). Dans une étude portant sur les 1000 premiers patients traités dans un hôpital en Inde, ils ont constaté que sur les 34 patients traités uniquement avec l'ivermectine, tous se sont rétablis et sont sortis, tandis que sur les plus de 900 patients traités avec d'autres agents, la mortalité globale était de 11,1 % (Budhiraja et al., 2020).

Une analyse rétrospective d'une base de données de patients hospitalisés a comparé les réponses des patients recevant de l'ivermectine, de l'azithromycine, de l'hydroxychloroquine ou des combinaisons de ces médicaments. Dans cette étude, aucun bénéfice pour l'ivermectine n'a été trouvé, mais les groupes de traitement de cette analyse comprenaient tous un certain nombre de patients décédés le deuxième jour, tandis que dans les groupes de contrôle, aucun décès précoce n'est survenu, la comparaison semble donc limitée (Soto-Becerra et al., 2020).

Un résumé détaillé de chaque essai qui a constitué la base des références cliniques précédemment examinées figure dans le tableau 2c ci-dessous.

**Tableau 2c. Résumé des études cliniques évaluant l'efficacité de l'ivermectine chez les patients hospitalisés avec COVID-19**

Essais cliniques – patients hospitalisés					% Ivermectine vs. % Contrôles
AUTEUR, PAYS, SOURCE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE, TAILLE	SUJETS DE L'ÉTUDE	DOSE D'IVERMECTINE	FRÉQUENCE DE DOSE	RÉSULTATS CLINIQUES RAPPORTÉS
Elgazzar A, Egypt <i>ResearchSquare</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	ECR N=400	Patients hospitalisés	0.4 mg/kg	Unique	Modérément malade : aggravation de 1 % contre 22 %, p<0.001. Sévèrement malade : aggravé 4 % contre 30 %, mortalité 2 % vs 20 %, p<0.001
Niaee S. M. <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1	ECR N=180	Patients hospitalisés	0.2, 0.3, 0.4 mg/kg (3 stratégies de dosage)	Unique vs. jours 1,3,5	Mortalité 3.3 % vs. 18.3%. OR 0.18, (.06-0.55)
Hashim H, Iraq <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345	ECR N=140	2/3 ambulatoires, 1/3 patients hospitalisés	0.2 mg/kg + doxycycline	Quotidienne pendant 2–3 jours	Temps de récupération 6,3 vs 13,6 jours (p<0.001), 0 % vs 27,3 % de mortalité chez les personnes gravement malades (p=0.052)
Spoorthi S, India <i>AIAM, 2020; 7(10):177-182</i>	RCT N=100	Patients hospitalisés	0.2mg/kg+ Doxycycline	Unique	Séjour à l'hôpital plus court, 3,7 vs 4,7 jours, p=0,03, résolution plus rapide des symptômes, 6,7 vs 7,9 jours, p=0.01
Ahmed S. Dhaka, Bangladesh <i>International Journal of Infectious Disease</i> doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191	ECR N=72	Patients hospitalisés	12mg	Quotidienne pendant 5 jours	Clairance virale plus rapide 9,7 contre 12,7 jours, p=0.02
Chachar AZK, Pakistan <i>Int J Sciences</i> doi.org/10.18483/ijSci.2378	ECR N=50	Patients hospitalisés - légers	12mg	Deux doses le jour 1, une dose le jour 2	64 % vs 60 % d'asymptomatiques d'ici au 7e jour
Portman-Baracco A, Brazil <i>Arch Bronconeumol. 2020</i> doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011	ECO N=1408	Patients hospitalisés	0.15 mg/kg	Unique	Mortalité globale 1,4 % contre 8,5 %, HR 0,2, 95 % CI 0,11-0,37, p<0.0001
Soto-Beccerra P, Peru <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066	ECO N=5683, IVM, N=563	Patients hospitalisés, analyse de base de données	Dose inconnue <48 h après l'admission	Inconnu	Aucun avantage constaté
Rajter JC, Florida <i>Chest 2020</i> doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009	ECO N=280	Patients hospitalisés	0.2 mg/kg + azithromycine	Jour 1 and jour 7 si nécessaire	Mortalité globale 15,0 % contre 25,2 %, p=0,03, mortalité par maladie grave 38,8 % contre 80,7 %, p=0,001
Khan X, Bangladesh <i>Arch Bronconeumol. 2020</i> doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007	ECO N=248	Patients hospitalisés	12 mg	Unique à l'admission	Mortalité 0.9 % vs. 6.8 %, p<0.05, LOS 9 vs. 15 jours, p<0.001
Gorial FI, Iraq <i>medRxiv</i>	ECO N=87	Patients hospitalisés	0.2 mg/kg + HCQ et azithromycine	Unique à l'admission	Séjour 7.6 vs. 13.2, p<0.001, 0/15 vs. 2/71 décédés

Essais cliniques – patients hospitalisés					% Ivermectine vs. % Contrôles
AUTEUR, PAYS, SOURCE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE, TAILLE	SUJETS DE L'ÉTUDE	DOSE D'IVERMECTINE	FRÉQUENCE DE DOSE	RÉSULTATS CLINIQUES RAPPORTÉS
doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979					
Camprubi D. Spain Plos One doi.org/10.1371/journal.pone.0242184	ECO N=26	Patients hospitalisés	0.2mg/kg	Unique, médiane de 12 jours après l'apparition des symptômes (8-18 jours)	Sortie d'hôpital le 8e jour : 53.8 % vs. 46.1 % - NS ICU requis : 15.4 % vs 23.1 % -NS
Budiraja S. India <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223	Case Series N=34	Patients hospitalisés	n/a	n/a	100 % des patients IVM rétablis 11.1 % mortalité parmi les patients non-IVM

Table 2c légende : HCQ = hydroxychloroquine, légende : NS = non statistiquement significatif,  $p > 0.05$ , ECO = essai contrôlé par observation, ECR = essai contrôlé randomisé

## Résumé de la recherche clinique sur l'ivermectine contre la COVID-19

La méta-analyse ci-dessous comprend séparément les données de mortalité des ECO et des ECR (figure 3). Les signaux cohérents et reproductibles conduisant à un avantage global statistiquement significatif en termes de mortalité dans les deux types d'étude sont remarquables, d'autant plus que dans plusieurs des études, le traitement a été initié tardivement dans l'évolution de la maladie.

Voici un résumé par catégorie des résultats statistiquement significatifs obtenus dans les 24 essais contrôlés figurant dans le tableau 2 ci-dessus :

### Essais contrôlés dans le cadre de la prophylaxie de la COVID-19 (n=6)

- 4 ECR avec de fortes réductions statistiquement significatives des taux de transmission, N=851 patients (Alam et al., 2020;Carvallo et al., 2020b;Elgazzar et al., 2020;Shouman, 2020)
- 3 ECO avec de fortes réductions statistiquement significatives des taux de transmission, N=1 688 patients (Behera et al., 2020;Bernigaud et al., 2020;Carvallo et al., 2020b)

### Essais contrôlés dans le traitement précoce et ambulatoire de la COVID-19 (n=5)

- 2 ECR avec des réductions importantes et statistiquement significatives des taux de détérioration ou d'hospitalisation, N=1 085 (Cadejani et al., 2020;Mahmud, 2020)
- 1 ECR avec une diminution presque statistiquement significative du délai de récupération,  $p=0,07$ , N=130 (Chowdhury et al., 2020)

- 1 ECR avec diminution statistiquement significative de la charge virale, des jours d'anosmie et de la toux (Chaccour et al., 2020)

### **Essais contrôlés dans le cadre d'un traitement en phase tardive du patient hospitalisé (n=12)**

- 2 ECR avec des réductions importantes et statistiquement significatives de la mortalité (N=580) (Elgazzar et al., 2020; Niaee et al., 2020)
- 1 ECR avec une réduction quasi statistiquement significative de la mortalité,  $p=0,052$  (N=140) (Hashim et al., 2020)
- 3 ECO avec des réductions importantes et statistiquement significatives de la mortalité (N=1 688) (Khan et al., 2020; Portmann-Baracco et al., 2020; Rajter et al., 2020)

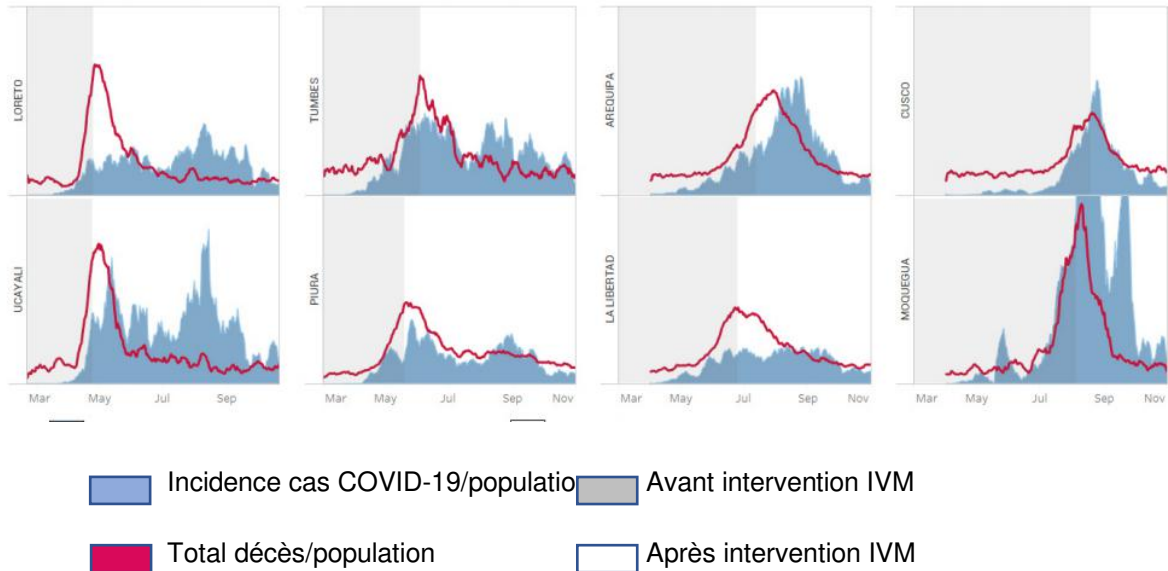
### **Données épidémiologiques montrant l'impact de l'utilisation généralisée d'ivermectine sur le nombre de cas et le taux de mortalité**

Comme dans les villes brésiliennes qui ont mesuré une forte diminution du nombre de cas peu après la distribution d'ivermectine par rapport aux villes voisines qui n'ont pas mené de telles campagnes, au Pérou, le gouvernement a approuvé l'utilisation de l'ivermectine par décret le 8 mai 2020, uniquement sur la base de l'étude in vitro de Caly et al. d'Australie (Chamie, 2020).<sup>8</sup> Peu après, plusieurs ministères de la santé régionaux ont lancé des campagnes de distribution d'ivermectine dans le but de réduire ce qui était à l'époque l'un des taux de morbidité et de mortalité COVID-19 les plus élevés au monde. Juan Chamie, analyste de données et membre de l'Alliance FLCCC, a récemment publié un article basé sur deux séries de données qu'il a compilées et comparées ; premièrement, il a identifié le calendrier et l'ampleur des interventions de chaque région en matière d'ivermectine en examinant les communications officielles, les communiqués de presse et la base de données de la cellule de crise péruvienne afin de confirmer les dates de mise en œuvre effective. Deuxièmement, il a extrait du registre du Système informatique national des décès (SINADEF) et de l'Institut national des statistiques et de l'informatique les données sur le nombre total de décès toutes causes confondues dans la région ainsi que sur les décès dus à la COVID-19 dans des groupes d'âge sélectionnés au fil du temps (Chamie, 2020). Grâce à ces données, il a ensuite pu comparer le moment où les taux de surmortalité et de létalité ont fortement diminué dans huit États du Pérou avec les dates de début de leurs campagnes respectives de distribution d'ivermectine, comme le montre la figure 4 ci-dessous. La surmortalité a été calculé par comparaison avec les taux de mortalité à la même époque au cours des 3 années précédant la pandémie de la COVID-19. L'analyse a été limitée uniquement aux patients de plus de 60 ans afin d'éliminer toute confusion due à l'augmentation des infections chez les jeunes adultes en bonne santé.

Figure 4. Diminution du nombre total de décès/population et de l'incidence des cas de COVID-19 dans la population de plus de 60 ans dans huit États péruviens après le déploiement du traitement de masse à l'ivermectine

<sup>8</sup> <https://trialsitenews.com/trialsite-news-original-documentary-in-peru-about-ivermectin-and-covid-19/>

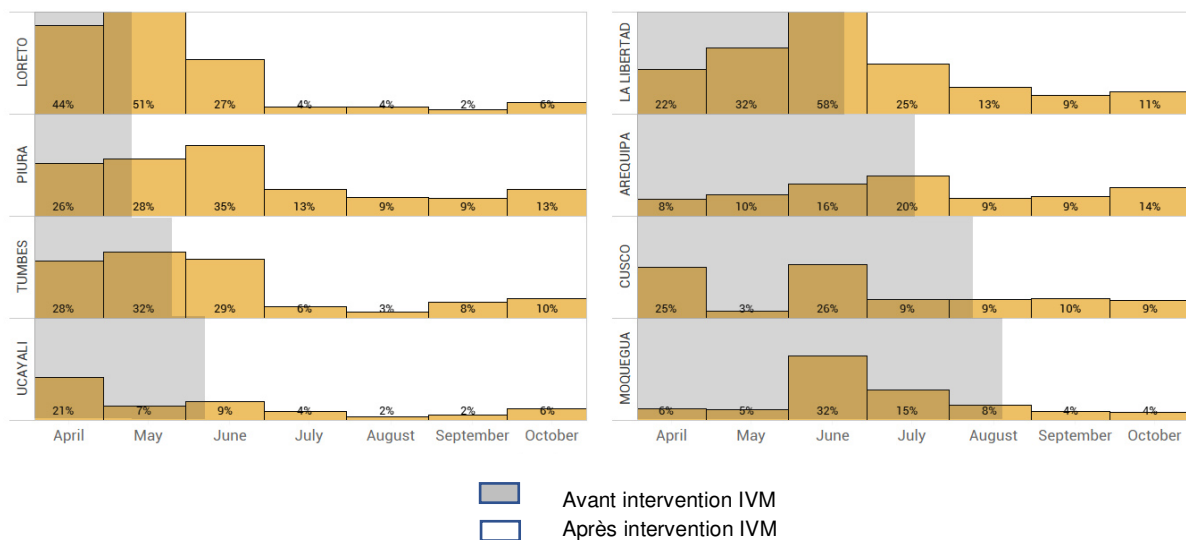
**Figure 4. Diminution du nombre total de décès/population et de l'incidence des cas de COVID-19 dans la population de plus de 60 ans dans huit États péruviens après le déploiement du traitement de masse à l'ivermectine**



Axe des x : total décès/population de 0.0000% à 0.065 % Incidence cas de COVID-19/population 0.00% à 0.1%  
 Source : Datos Abiertos Gobierno de Perú SIDANEF\_DATOS\_ABIERTOS\_08112020Data  
 Analyst : Juan Chamie @jjchamie

Tirée de la même étude, la figure 5 ci-dessous présente des données sur les taux de létalité chez les patients de plus de 60 ans, toujours dans les 8 États du Pérou. Il convient de noter la diminution spectaculaire des taux de létalité chez les patients âgés atteints de COVID-19 après que l'ivermectine se soit largement répandue dans ces régions.

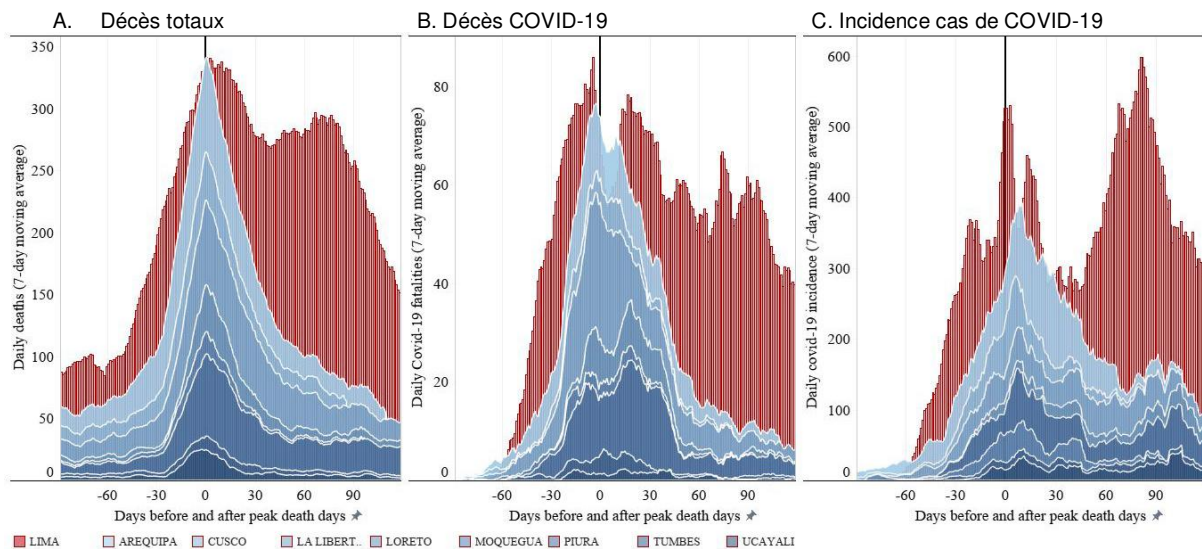
**Figure 5. Le taux de létalité diminue chez les patients de plus de 60 ans dans huit États péruviens après le déploiement du traitement de masse à l'ivermectine**



Source : Datos Abiertos Gobierno de Perú SIDANEF\_DATOS\_ABIERTOS\_08112020Data  
 Analyst : Juan Chamie @jjchamie Dans un exemple encore plus révélateur, Chamie a comparé le

nombre de cas et le taux de mortalité des 8 états ci-dessus avec la ville de Lima, où l'ivermectine n'était pas distribuée ni largement utilisée dans le traitement pendant la même période. La figure 6 ci-dessous compare l'absence de réduction significative ou durable du nombre de cas ou de décès à Lima avec les réductions spectaculaires des deux résultats dans les 8 états où l'ivermectine est largement distribuée.

**Figure 6. Nombre de décès par covid-19 et nombre total de décès avec et sans ivermectine de masse dans différents États du Pérou**



Data Analyst: Juan Chamie [juanchamie@gmail.com](mailto:juanchamie@gmail.com)

Sources: Total Deaths: [cloud.minsa.gob.pe/s/NctBnHXDnccgWAg/download](https://cloud.minsa.gob.pe/s/NctBnHXDnccgWAg/download), [datosabiertos.gob.pe/group/datos-abiertos-de-covid-19](https://datosabiertos.gob.pe/group/datos-abiertos-de-covid-19)

Jours avant/après jours pic mortalité      Jours avant/après jours pic mortalité      Jours avant/après jours pic mortalité

Axes des x :

1<sup>er</sup> graphique : Décès journaliers (moyenne mobile sur 7 jours)

2<sup>e</sup> graphique : Décès journaliers Covid-19 (moyenne mobile sur 7 jours)

3<sup>e</sup> graphique : Incidence journalière Covid-19 (moyenne mobile sur 7 jours)

La réduction des taux de mortalité obtenue dans l'ensemble du Pérou peut également être constatée au Brésil à partir d'une analyse des trois villes brésiliennes examinées dans le tableau 2 ci-dessus, présentée dans le tableau 3 ci-dessous<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> <https://trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>

**Tableau 3. Évolution du taux de mortalité dans des régions voisines du Brésil** (les régions en gras possèdent une grande ville qui a distribué de l'ivermectine à ses citoyens, ce qui n'a pas été fait dans les autres régions)

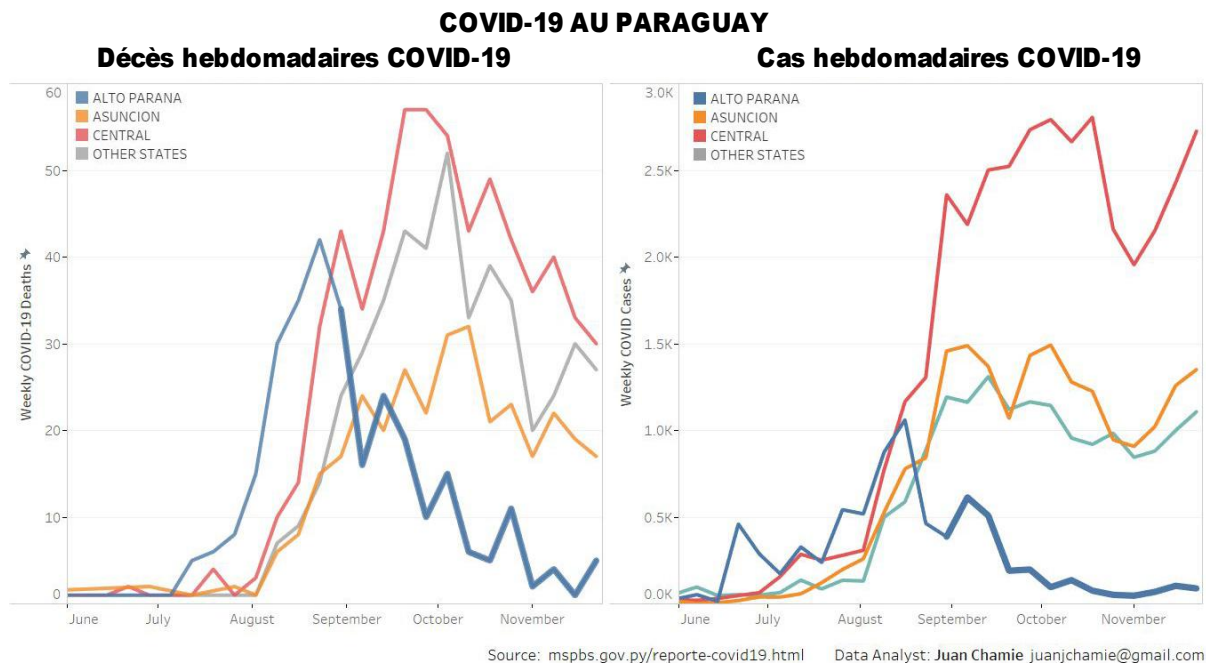
REGION	ETAT	VARIATION EN % DE LA MOYENNE DES DÉCÈS/ SEMAINE COMPARE A 2 SEMAINES AUPARAVANT
<b>Sud</b>	<b>Santa Catarina</b>	<b>– 36 %</b>
	PARANÁ	– 3 %
	Rio Grande do Sul	– 5 %
<b>Nord</b>	<b>Amapá</b>	<b>– 75 %</b>
	AMAZONAS	– 42 %
	Pará	+ 13 %
<b>Nord Est</b>	<b>Rio Grande do Norte</b>	<b>– 65 %</b>
	CEARÁ	+ 62 %
	Paraíba	– 30 %

Un autre exemple convaincant est fourni par les données recueillies au Paraguay, toujours par Chamie, qui a remarqué que le gouvernement de l'État d'Alto Parana avait lancé une campagne de distribution d'ivermectine au début septembre. Bien que la campagne ait été officiellement décrite comme un programme de « vermifugation », il s'agissait d'un prétexte de la part du gouverneur de la région pour éviter une réprimande ou un conflit avec le ministère national de la santé qui avait recommandé de ne pas utiliser l'ivermectine pour traiter la COVID-19 au Paraguay.<sup>10</sup> Le programme a commencé par la distribution de 30 000 boîtes d'ivermectine et le 15 octobre, le gouverneur a déclaré qu'il ne restait que très peu de cas dans l'État, comme le montre la figure 7 ci-dessous.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> <https://public.tableau.com/profile/jchamie#!/vizhome/COVID-19PARAGUAY/Paraguay>

<sup>11</sup> <https://public.tableau.com/profile/jchamie#!/vizhome/COVID-19PARAGUAY/Paraguay>

**Figure 7. Paraguay - Nombre de cas de COVID-19 et de décès dans l'Alto Parana (en bleu) après le début de la distribution d'ivermectine (ligne bleue en gras) par rapport aux autres départements.**



## L'ivermectine dans le syndrome post-COVID-19

On signale de plus en plus souvent des symptômes persistants, gênants et même invalidants après la guérison d'une COVID-19 aiguë, que beaucoup ont qualifié de « longue Covid » et les patients de « long-courriers » ("long-haul"), et l'on estime qu'ils surviennent dans environ 10 % des cas (Callard et Perego, 2020; Rubin, 2020; Siegelman, 2020). Généralement considéré comme un syndrome post-viral consistant en une constellation de symptômes chroniques et parfois invalidants qui comprennent, dans l'ordre, la fatigue, l'essoufflement, les douleurs articulaires et les douleurs thoraciques. De nombreux patients décrivent leur symptôme le plus invalidant comme une altération de la mémoire et de la concentration, souvent accompagnée d'une fatigue extrême, décrite comme un « brouillard cérébral » qui est très évocateur de l'affection encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique, une affection dont il est bien connu qu'elle débute après des infections virales, en particulier par le virus Epstein-Barr. Bien qu'aucun traitement spécifique n'ait été identifié pour la COVID longue durée, un manuscrit récent d'Aguirre-Chang et al de l'Université nationale de San Marcos au Pérou a fait état de l'expérience de l'ivermectine chez ces patients (Aguirre-Chang, 2020). Ils ont traité 33 patients entre 4 et 12 semaines après l'apparition des symptômes avec des doses croissantes d'ivermectine ; 0,2mg/kg pendant 2 jours si ils étaient légers, 0,4mg/kg pendant 2 jours si ils étaient modérés, avec des doses prolongées si les symptômes persistaient. Ils ont constaté chez 87,9 % des patients, la résolution de tous les symptômes après deux doses, et 7 % des patients supplémentaires signalaient une résolution complète après des doses supplémentaires. Leur expérience suggère le besoin d'études contrôlées pour mieux tester l'efficacité dans le cadre de ce syndrome fâcheux.



## Historique et sécurité de l'ivermectine

En 2015, le prix Nobel de médecine a récompensé la découverte de l'ivermectine de 1975, compte tenu de son impact mondial sur la réduction de l'onchocercose (cécité des rivières), de la filariose lymphatique et de la gale dans les zones endémiques d'Afrique centrale, d'Amérique latine, d'Inde et d'Asie du Sud-Est (Tambo et al.). Elle a depuis été inscrite sur la « Liste des médicaments essentiels » de l'OMS. Au-delà des réductions massives et globales de la morbidité et de la mortalité obtenues dans de nombreuses populations à faibles et moyens revenus, la somme de connaissances établissant sa marge de sécurité élevée et son faible taux d'effets indésirables est presque sans précédent, étant donné qu'elle est basée sur l'expérience de milliards de doses administrées. Par exemple, le programme de don de Meztican (ivermectine), créé en 1987 pour lutter contre la cécité des rivières dans plus de 33 pays, a permis de fournir plus de 570 millions de traitements au cours de ses 20 premières années d'existence (Tambo et al.). De nombreuses études font état de faibles taux d'effets indésirables, dont la majorité sont légers, transitoires et largement attribués à la réaction inflammatoire de l'organisme à la mort des parasites et comprennent des démangeaisons, des éruptions cutanées, un gonflement des ganglions lymphatiques, des douleurs articulaires, de la fièvre et des maux de tête (Kircik et al., 2016). Dans une étude qui a combiné les résultats d'essais portant sur plus de 50 000 patients, des événements graves sont survenus chez moins de 1 % des patients et ont été principalement associés à l'administration pour le Loa Loa (Gardon et al., 1997). En outre, selon la norme de référence pharmaceutique Lexicomp, les seuls médicaments contre-indiqués pour l'ivermectine sont l'administration simultanée de vaccins contre la tuberculose et le choléra, tandis que la warfarine, un anticoagulant, nécessiterait une surveillance des doses. On peut trouver une liste plus longue d'interactions médicamenteuses sur la base de données drugs.com, avec presque toutes les interactions menant à une possibilité d'augmentation ou de diminution des niveaux sanguins d'ivermectine. Compte tenu des études montrant la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez les sujets humains recevant des doses d'ivermectine de plus en plus élevées, la toxicité est peu probable, bien qu'une efficacité réduite due à la diminution des niveaux puisse être préoccupante (Guzzo et al., 2002).

## Discussion

Actuellement, au 14 décembre 2020, l'accumulation de preuves démontrant la sécurité et l'efficacité de l'ivermectine pour la COVID-19 soutiennent fortement son utilisation immédiate sur la base d'un calcul bénéfice/risque dans le contexte d'une pandémie. Des analyses épidémiologiques à grande échelle valident les résultats des études in vitro, animales, prophylactiques et cliniques. Les régions du monde où l'utilisation de l'ivermectine est très répandue ont enregistré une réduction considérable du nombre de cas, des hospitalisations et des taux de mortalité. Cette approche devrait être envisagée de toute urgence en présence d'une pandémie croissante de COVID-19 et comme passerelle vers la vaccination. Une revue systématique de huit ECR par des chercheurs australiens, publiée en prépublication, a également conclu que le traitement à l'ivermectine entraînait une réduction de la mortalité, du temps de guérison clinique, de la progression de la maladie et de la durée d'hospitalisation des patients à tous les stades de gravité clinique (Kalfas et al., 2020). Notre examen actuel porte sur un total de 7 300 patients issus de 24 essais contrôlés [15 ECR (n

= 3 080)], dont 12 ont été publiés dans des revues à comité de lecture totalisant 4 054 patients.

Le nombre d'articles en pré-publication a explosé pendant la pandémie de COVID-19. À l'exception de l'hydroxychloroquine et du plasma de convalescent qui ont été largement adoptés avant la disponibilité de toute donnée clinique à l'appui, presque tous les traitements ultérieurs ont été adoptés sur la base d'articles en pré-publication, avant l'examen par les pairs. Parmi les exemples, on peut citer le remdesivir, les corticostéroïdes et les anticorps monoclonaux. Un exemple encore plus agressif d'adoption rapide a été le lancement de programmes d'inoculation utilisant de nouveaux vaccins à ARNm avant l'examen des données des essais en pré-publication ou des essais évalués par les pairs par les médecins qui ordonnent les injections des patients.<sup>12</sup> (12)

Dans le contexte des excellents résultats obtenus par l'ivermectine en matière de sécurité, de son faible coût et de sa grande disponibilité, ainsi que des résultats cohérents, reproductibles et de grande ampleur concernant les taux de transmission, la nécessité d'hospitalisation, la mortalité et le contrôle des taux de cas et de mortalité liés à la COVID-19 dans l'ensemble de la population des zones où l'ivermectine est largement distribuée, il semble imprudent d'insister pour que les études restantes fassent l'objet d'un examen par les pairs avant d'être largement adoptées et de s'écarter de l'approche standard désormais établie pour l'adoption de nouvelles thérapeutiques pendant la pandémie. En fait, insister sur un tel obstacle à l'adoption violerait en fait cette nouvelle norme étant donné que 12 des 24 essais contrôlés ont déjà été publiés dans des revues à comité de lecture.

En ce qui concerne les préoccupations relatives à la validité des résultats des essais observationnels, il faut souligner que dans le cas de l'ivermectine : 1) la majorité des essais ont utilisé un plan d'essai contrôlé randomisé (15 des 24 examinés ci-dessus), et 2) que les plans d'essais observationnels et randomisés aboutissent à des conclusions équivalentes en moyenne pour presque toutes les maladies étudiées, comme l'indique une vaste étude Cochrane sur le sujet à partir de 2014 (Anglemyer et al., 2014). En particulier, les essais cliniques ouverts qui utilisent des techniques d'ajustement par appariement sur les scores de propension (comme dans l'étude Rijter en Floride), aboutissent à des conclusions presque identiques à celles des ECR menés ultérieurement dans de nombreux cas y compris pour les syndromes coronariens, les maladies graves et la chirurgie (Dahabreh et al., 2012 ; Lonjon et al., 2014 ; Kitsios et al., 2015). De même, comme le montrent les tableaux récapitulatifs des essais (tableau 2a,b,c) et les méta-analyses des essais de prophylaxie (figure 2) et de traitement (figure 3), l'ensemble des avantages constatés dans les ECO et les ECR concordent tant sur la direction que sur l'ampleur des bénéfices. Une telle cohérence des avantages entre de nombreux essais de conception différente, réalisés dans de nombreux pays et centres différents dans le monde entier, est à la fois unique dans l'histoire de la médecine factuelle et apporte un soutien supplémentaire et solide aux conclusions de cette étude. Nous devons tous tenir compte de la déclaration 37 de la « Déclaration d'Helsinki sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains » de l'Association médicale mondiale, établie pour la première fois en 1964, qui stipule :

---

<sup>12</sup> <https://www.wsj.com/articles/u-k-begins-rollout-of-pfizers-covid-19-vaccine-in-a-first-for-the-west-11607419672>

Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée **si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances** du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

La déclaration 37 ci-dessus soutient et pardonne l'utilisation généralisée et fervente de l'hydroxychloroquine par de nombreux prestataires au début de la pandémie COVID-19, étant donné la présomption raisonnable que les bénéfices du traitement dépasseraient les risques à un moment où les données des essais cliniques n'étaient pas disponibles ; cependant, comme il est mentionné ci-dessus, « cette intervention devrait ensuite faire l'objet de recherches », de nombreux centres ont donc immédiatement commencé à étudier les impacts de cette pratique adoptée. Malheureusement, bien qu'elles aient fait l'objet de vifs débats, les données des essais ultérieurs sur l'hydroxychloroquine ont conduit au rejet de cette thérapie dans la plupart des cas de traitement. Il est probable que l'expérience de l'hydroxychloroquine a influencé la réticence à adopter rapidement et largement le médicament antiviral ivermectine, malgré les preuves de plus en plus nombreuses de son efficacité. On peut se poser la question : si, au début de la pandémie, les prestataires de soins avaient plutôt adopté à grande échelle l'ivermectine au lieu de l'hydroxychloroquine, est-ce que l'état actuel de la santé mondiale aurait pu être nettement et historiquement amélioré ?

Les mises en question continues que rencontrent les prestataires de soins de santé pour décider des interventions thérapeutiques appropriées chez les patients atteints de COVID-19 seraient grandement atténuées si les principales agences gouvernementales de soins de santé fournissaient des orientations plus actualisées et plus définitives, fondées sur des données probantes. Actuellement, aux États-Unis, les directives de traitement pour la COVID-19 sont publiées par les National Institutes of Health (NIH). Malheureusement, la recommandation du NIH sur l'utilisation de l'ivermectine chez les patients COVID-19 a été mise à jour pour la dernière fois le 27 août 2020. À cette époque, l'ivermectine a reçu une recommandation AIII (Ndt. A. Recommandation forte, III. Avis d'experts) contre son utilisation. Selon la figure 8 ci-dessous, il s'agissait d'une recommandation « forte » basée sur « l'opinion d'experts uniquement », étant donné qu'il existait probablement peu de preuves cliniques à l'époque pour étayer cette recommandation.

**Figure 8. Schéma de notation des recommandations des NIH**

Force de la recommandation	Qualité de preuve de la recommandation
<p><b>A</b> : Forte recommandation pour la déclaration</p> <p><b>B</b> : Recommandation modérée pour la déclaration</p> <p><b>C</b> : Recommandation facultative pour la déclaration</p>	<p><b>I</b> : Un essai randomisé ou plus avec des résultats cliniques et/ou des paramètres de laboratoire validés</p>

	<p>II : Un ou plusieurs essais ou études de cohorte observationnelles bien conçus et non randomisés</p> <p>III : Opinion d'experts</p>
--	--

Sur la base de l'ensemble des preuves cliniques et épidémiologiques présentées dans cette étude, et dans le contexte d'une aggravation de la pandémie dans les régions du monde où l'ivermectine n'est pas largement utilisée, les auteurs estiment que la recommandation doit être immédiatement mise à jour pour soutenir et guider les prestataires de soins de santé du pays. L'un des aspects dont le groupe d'experts du NIH pourrait débattre concerne le niveau de recommandation qui devrait être attribué à l'ivermectine. Selon la figure 8 ci-dessus, la recommandation la plus forte possible serait AI en faveur de l'ivermectine qui nécessite « un essai randomisé ou plus avec des résultats cliniques et/ou des paramètres de laboratoire validés ». Étant donné que les données de 14 essais contrôlés randomisés (ECR) démontrent des améliorations importantes et constantes des « résultats cliniques » tels que les taux de transmission, les taux d'hospitalisation et les taux de mortalité, il semble que les critères pour une recommandation de niveau AI aient été largement dépassés. Cependant, bien qu'il soit troublant de le considérer, si les experts concluent que l'ensemble des données disponibles des ECR devraient être invalidées et rejetées étant donné qu'elles ont toutes été menées en dehors des côtes américaines et des centres de recherche universitaires américains, ou que de telles données provenant de pays étrangers ne sont pas généralisables aux patients américains, une recommandation de niveau All devrait alors être envisagée. Dans le contexte de l'aggravation des conditions de la pandémie, lorsque l'on envisage une option de traitement précoce sûre, peu coûteuse et largement disponible, même une All entraînerait une adoption immédiate et généralisée par les prestataires pour le traitement du COVID-19. Les critères d'une All nécessitent des résultats complémentaires provenant « d'une ou plusieurs études de cohorte non randomisées ou d'observation bien conçues ». Heureusement, il existe de nombreuses études de ce type sur l'ivermectine pour la COVID-19, l'une des plus importantes et des mieux conçues étant l'étude du Dr Rijter de Floride, publiée dans la grande revue médicale Chest, où ils ont utilisé l'ajustement par appariement sur les scores de propension, une technique considérée par beaucoup comme aussi valable que celle des ECR. Ainsi, au minimum, cela satisfait à une recommandation l'All, ce qui, une fois encore, conduirait et devrait conduire à une adoption immédiate et généralisée dans le traitement précoce des patients ambulatoires, un domaine qui a été peu étudié et qui est dépourvu de toute thérapie hautement efficace au moment de la rédaction de ce document. En outre, il est clair que les données présentées dépassent de loin tout autre niveau de force ou de qualité des NIH, comme la recommandation modérée (B), la recommandation faible (C) ou la qualité de grade III. Pour mériter l'octroi de ces grades inférieurs de recommandation, il faudrait à la fois rejeter la quasi-totalité des preuves présentées dans cette étude et calculer les risques et les avantages, ce qui aboutirait à la conviction que les risques d'une utilisation généralisée de l'ivermectine dépasseraient de loin tous les avantages possibles dans le contexte d'une augmentation du nombre de cas, de décès, de confinements, de chômage, d'expulsions et de faillites. Il est certain qu'une telle conclusion ne pourrait jamais être tirée sur la base de ces données, elle ne mérite donc pas d'être approfondie ou discutée.

Les auteurs estiment que, sur la base de l'ensemble de ces données, l'utilisation de l'ivermectine comme option prophylactique et de traitement précoce devrait faire l'objet d'une recommandation de niveau AI de la part des NIH, afin de soutenir son utilisation par les prestataires de soins de santé du pays. Lorsque, ou si, une telle recommandation est émise, l'Alliance de soins intensifs COVID-19 de Front Line a créé de manière préventive une approche de prophylaxie et de traitement précoce pour COVID-19 appelée « I-MASK+ ». Ce protocole est fondé sur l'utilisation de l'ivermectine comme thérapie de base dans le traitement précoce et la prophylaxie des patients à haut risque et/ou de la post-exposition des membres de la famille à la COVID-19 (tableaux 4 et 5).

**Tableau 4. Protocole de prophylaxie et de traitement ambulatoire précoce pour COVID-19 I-MASK+**

Protocole de prophylaxie	
MEDICAMENT	DOSAGE RECOMMANDE
<b>Ivermectine</b>	<i>Prophylaxie pour individus à haut risque :</i> 0.2 mg/kg* — une dose le jour 1 et le jour 3, puis 1 dose par semaine pendant 10 semaines, suivi d'une dose toutes les 2 semaines**
	<i>Prophylaxie post-exposition COVID-19*** : dose 0.2 mg/kg le jour 1 et le jour 3</i>
<b>Vitamine D3</b>	1,000–3,000 IU/jour
<b>Vitamine C</b>	1,000 mg deux fois par jour
<b>Quercétine</b>	250 mg/jour
<b>Mélatonine</b>	6 mg avant le coucher (provoque de la somnolence)
<b>Zinc</b>	50 mg/jour de zinc élémentaire
Protocole de traitement ambulatoire précoce****	
MEDICAMENT	DOSAGE RECOMMANDE
<b>Ivermectine</b>	0.2 mg/kg x 1 dose le jour 1 et le jour 3
<b>Vitamine D3</b>	4,000 IU/jour
<b>Vitamine C</b>	2,000 mg 2–3 fois par jour et <b>Quercétine</b> 250 mg deux fois par jour
<b>Mélatonine</b>	10 mg avant le coucher (provoque de la somnolence)
<b>Zinc</b>	100 mg/jour de zinc élémentaire
<b>Aspirine</b>	325 mg/jour (sauf contre-indication)

\* Exemple pour une personne qui pèse 50 kg : 50 kg × 0.15 mg = 7.5 mg (1 kg = 2.2 lbs)= 2.5 comprimés (3mg/comprimé). Voir table 6 pour le calcul de doses basées sur le poids

\*\* Le dosage peut être mis à jour à mesure que de nouvelles études scientifiques sont réalisées.

\*\*\* À utiliser si un membre du ménage est positif à la COVID-19, ou si vous avez eu une exposition prolongée à un patient COVID-19+ sans porter de masque

\*\*\*\* Pour la phase tardive - patients hospitalisés - voir le protocole "MATH+" du FLCC sur [www.flccc.net](http://www.flccc.net)

**Tableau 5. Dose d'ivermectine suggérée en fonction du poids corporel pour la prophylaxie et le traitement de la COVID-19**

<b>Poids corporel</b>		<b>Dose</b>	
<b>Conversion (1kg=2.2 lbs)</b>		<b>(0.2 mg/kg= 0.09mg/lb)</b>	
(doses calculées pour la limite supérieure de la fourchette de poids)		(Chaque comprimé = 3 mg ; les doses sont arrondies au demi-comprimé au-dessus)	
70–90 lb	32–40 kg	8 mg	(3 comprimés = 9 mg)
91–110 lb	41–50 kg	10 mg	(3.5 comprimés)
111–130 lb	51–59 kg	12 mg	(4 comprimés)
131–150 lb	60–68 kg	13.5 mg	(4.5 comprimés)
151–170 lb	69–77 kg	15 mg	(5 comprimés)
171–190 lb	78–86 kg	16 mg	(5.5 comprimés)
191–210 lb	87–95 kg	18 mg	(6 comprimés)
211–230 lb	96–104 kg	20 mg	(7 comprimés = 21 mg)
231–250 lb	105–113 kg	22 mg	(7.5 comprimés = 22.5 mg)
251–270 lb	114–122 kg	24 mg	(8 comprimés)
271–290 lb	123–131 kg	26 mg	(9 comprimés = 27 mg)
291–310 lb	132–140 kg	28 mg	(9.5 comprimés = 28.5 mg)

En résumé, sur la base de l'ensemble des preuves existantes et cumulées, nous recommandons l'utilisation de l'ivermectine à la fois pour la prophylaxie et pour le traitement de la COVID-19. En présence d'une recrudescence mondiale de COVID-19, l'utilisation généralisée de cette intervention sûre, peu coûteuse et efficace entraînerait une réduction drastique des taux de transmission ainsi que de la morbidité et de la mortalité dans les phases légère, modérée et même grave de la maladie. Les auteurs sont emplis de courage et pleins d'espoir à la perspective des nombreux effets favorables sur la santé publique et la société qui résulteraient de l'adoption de ce médicament.

## Remerciements

Aucun

## Déclaration de contribution au domaine d'étude

La COVID-19 a provoqué une pandémie mondiale qui a causé plus de 1,5 million de décès dans le monde, ainsi qu'une augmentation continue du nombre de cas, des confinements, du chômage et de la récession dans de nombreux pays. En réaction, la Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC), formée au début de la pandémie, a commencé à examiner les données scientifiques fondamentales, biologiques et cliniques qui émergent rapidement afin d'élaborer des protocoles de traitement efficaces. Les preuves et la justification de leur protocole de traitement hospitalier hautement efficace appelé "MATH+" ont été récemment publiées dans une importante revue médicale. Plus récemment, au cours de leur examen continu des études sur une large gamme de médicaments nouveaux et

reconvertis, ils ont identifié que l'ivermectine, un médicament antiparasitaire largement utilisé avec des propriétés antivirales et anti-inflammatoires connues, s'avère être un traitement très puissant et efficace pendant plusieurs phases de la COVID-19. Ce manuscrit passe en revue de manière exhaustive les preuves diverses et croissantes disponibles provenant d'études sur l'ivermectine. Il se termine par la recommandation consensuelle du FLCCC selon laquelle l'ivermectine, tant pour la prophylaxie que pour le traitement de la COVID-19, devrait être adoptée de manière systématique et globale dans le but réalisable de sauver d'innombrables vies et d'inverser les taux de transmission croissants et persistants dans de nombreuses régions du monde.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière qui pourrait être interprétée comme un conflit d'intérêts potentiel.

## Contributions des auteurs

Étude de la conception et design : Pierre Kory, G. Umberto Meduri, Howard Kornfeld, Keith Berkowitz. Acquisition des données : Scott Mitchell, Eivind Norjevoll, Paul Marik, Fred Wagshul. Analyse et interprétation des données : Paul Marik, Pierre Kory. Rédaction du manuscrit : Pierre Kory. Révision critique : Umberto Meduri, Joseph Varon.

## Financement

Ce projet n'a bénéficié d'aucun financement.

## Références

Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., Malhotra, P., and Collaborators, P.T. (2020). Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 371, m3939.

Aguirre-Chang, G. (2020). Post-Acute or prolonged COVID-19: treatment with ivermectin for patients with persistent, or post-acute symptoms *ResearchGate*. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/344318845>

Ahmed, S., Karim, M.M., Ross, A.G., Hossain, M.S., Clemens, J.D., Sumiya, M.K., Phru, C.S., Rahman, M., Zaman, K., and Somani, J. (2020). A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*.

Alam, M., R, M., Pf, G., Md, M.Z., S, S., and Ma, C. (2020). Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID 19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka An Observational Study. *European Journal of Medical and Health Sciences*.

Anglemyer, A., Horvath, H.T., and Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*, MR000034.



Arevalo, A.P., Pagotto, R., Porfido, J., Daghero, H., Segovia, M., Yamasaki, K., Varela, B., Hill, M., Verdes, J.M., and Vega, M.D. (2020). Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *bioRxiv*.

Atkinson, S.C., Audsley, M.D., Lieu, K.G., Marsh, G.A., Thomas, D.R., Heaton, S.M., Paxman, J.J., Wagstaff, K.M., Buckle, A.M., Moseley, G.W., Jans, D.A., and Borg, N.A. (2018). Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. *Scientific Reports* 8, 358.

Behera, P., Patro, B.K., Singh, A.K., Chandanshive, P.D., Ravikumar, S., Pradhan, S.K., Pentapati, S.S.K., Batmanabane, G., Padhy, B.M., and Bal, S. (2020). Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *medRxiv*.

Bernigaud, C., Guillemot, D., Ahmed-Belkacem, A., Grimaldi-Bensouda, L., Lespine, A., Berry, F., Softic, L., Chenost, C., Do-Pham, G., and Giraudeau, B. (Year). "Bénéfice de l'ivermectine: de la gale à la COVID-19, un exemple de sérendipité", in: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*: Elsevier), A194.

Bray, M., Rayner, C., Noël, F., Jans, D., and Wagstaff, K. (2020). Ivermectin and COVID-19: a report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Research*.

Budhiraja, S., Soni, A., Jha, V., Indrayan, A., Dewan, A., Singh, O., Singh, Y., Chugh, I., Arora, V., and Pandey, R. (2020). Clinical Profile of First 1000 COVID-19 Cases Admitted at Tertiary Care Hospitals and the Correlates of their Mortality: An Indian Experience. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223>

Cadegiani, F.A., Goren, A., Wambier, C.G., and McCoy, J. (2020). Early COVID-19 Therapy with Azithromycin Plus Nitazoxanide, Ivermectin or Hydroxychloroquine in Outpatient Settings Significantly Reduced Symptoms Compared to Known Outcomes in Untreated Patients. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223>

Callard, F., and Perego, E. (2020). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, 113426.

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., and Wagstaff, K.M. (2020a). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* 178, 104787.

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., and Wagstaff, K.M. (2020b). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 178, 104787.

Camprubi, D., Almuedo-Riera, A., Marti-Soler, H., Soriano, A., Hurtado, J.C., Subira, C., Grau-Pujol, B., Krolewiecki, A., and Munoz, J. (2020). Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One* 15, e0242184.

Carvalho, H.E., Hirsch, R.R., and Farinella, M.E. (2020a). Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>

Carvalho, H.E., Roberto, H., Psaltis, A., and Veronica, C. (2020b). Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin+ Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation* 2, 1

Chaccour, C., Casellas, A., Blanco-Di Matteo, A., Pineda, I., Fernandez-Montero, A., Castillo, P.R., Richardson, M.-A., Mateos, M.R., Jordan-Iborra, C., and Brew, J. (2020). The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. [10.21203/rs.3.rs-116547/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-116547/v1)

Chachar, A.Z.K., Khan, K.A., Asif, M., Tanveer, K., Khaqan, A., and Basri, R. (2020). Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *International Journal of Sciences* 9, 31-35.

Chamie-Quintero, J., Hibberd, J., Scheim, DE. (2020). COVID-19 case fatalities and total deaths with and without mass ivermectin treatment in different states of Peru. *Open Science Foundation* <https://osf.io/ydc2p/>

Chowdhury, A.T.M.M., Shahbaz, M., Karim, M.R., Islam, J., Guo, D., and He, S. (2020). A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. DOI:[10.21203/rs.3.rs-38896/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1)

Ci, X., Li, H., Yu, Q., Zhang, X., Yu, L., Chen, N., Song, Y., and Deng, X. (2009). Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol* 23, 449-455.

Consortium, W.S.T. (2020). Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO

SOLIDARITY trial results. *medRxiv*. DOI: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184)

Dahabreh, I.J., Sheldrick, R.C., Paulus, J.K., Chung, M., Varvarigou, V., Jafri, H., Rassen, J.A., Trikalinos, T.A., and Kitsios, G.D. (2012). Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 33, 1893-1901.

Dasgupta J, S.U., Bakshi a, Dasgupta a, Manna K, Saha, C De, Rk, Mukhopadhyay S, Bhattacharyya Np (2020). Nsp7 and Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 Are Envisaged as Potential Targets of Vitamin D and Ivermectin. *Preprints*. <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0084/v1>

Dayer, M.R. (2020). Coronavirus (2019-nCoV) Deactivation via Spike Glycoprotein Shielding by Old Drugs, Bioinformatic Study. *Preprints*. doi: [10.20944/preprints202005.0020.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202005.0020.v1)

De Melo, G.D., Lazarini, F., Larrous, F., Feige, L., Kergoat, L., Marchio, A., Pineau, P., Lecuit, M., Lledo, P.-M., Changeux, J.-P., and Bourhy, H. (2020). Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv*, 2020.2011.2021.392639.

Elgazzar, A., Hany, B., Youssef, S.A., Hafez, M., and Moussa, H. (2020). Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square*. DOI:10.21203/rs.3.rs-100956/v1

Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L.M., Vaquero Barrios, J.M., Alcala Diaz, J.F., Lopez Miranda, J., Bouillon, R., and Quesada Gomez, J.M. (2020). "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol* 203, 105751.

Espitia-Hernandez, G., Munguia, L., Diaz-Chiguer, D., Lopez-Elizalde, R., and Jimenez-Ponce, F. (2020). Effects of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: a proof of concept study. *Biomedical Research*.

Gardon, J., Gardon-Wendel, N., Demanga, N., Kamgno, J., Chippaux, J.-P., and Boussinesq, M. (1997). Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *The Lancet* 350, 18-22.

Gorial, F.I., Mashhadani, S., Sayaly, H.M., Dakhil, B.D., Almashhadani, M.M., Aljabory, A.M., Abbas, Hassan M, Ghanim, M., and Rasheed, J.I. (2020). Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv*.

Götz, V., Magar, L., Dornfeld, D., Giese, S., Pohlmann, A., Höper, D., Kong, B.-W., Jans, D.A., Beer, M., Haller, O., and Schwemmler, M. (2016). Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports* 6, 23138.

Guzzo, C., Furtek, C., Porras, A., Chen, C., Tipping, R., Clineschmidt, C., Sciberras, D., Hsieh, J., and Lasseter, K. (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of clinical pharmacology* 42, 1122-1133.

Hashim, H.A., Maulood, M.F., Rasheed, A.M., Fatak, D.F., Kabah, K.K., and Abdulmir, A.S. (2020). Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*.

Hellwig, M.D., and Maia, A. (2020). A COVID-19 Prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of Ivermectin. *Int J Antimicrob Agents*, 106248.

Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P.L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., and Group, C.-C. (2020). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*.

Horby, P., Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham, M., Bell, J.L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., and Elmahi, E. (2020). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19- preliminary report. *The New England journal of medicine*.

Hussien, M.A., and Abdelaziz, A.E. (2020). Molecular docking suggests repurposing of brincidofovir as a potential drug targeting SARS-CoV-2 ACE2 receptor and main protease. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics* 9, 1-18.

Jehi, L., Ji, X., Milinovich, A., Erzurum, S., Rubin, B.P., Gordon, S., Young, J.B., and Kattan, M.W. (2020). Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results From 11,672 Patients. *Chest* 158, 1364-1375.

Kalfas, S., Visvanathan, K., Chan, K., and Drago, J. (2020). THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF IVERMECTIN FOR COVID-19: A REVIEW OF MECHANISMS AND EVIDENCE. *medRxiv*.

Khan, M.S.I., Khan, M.S.I., Debnath, C.R., Nath, P.N., Mahtab, M.A., Nabeka, H., Matsuda, S., and Akbar, S.M.F. (2020). Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*.

King, C.R., Tessier, T.M., Dodge, M.J., Weinberg, J.B., and Mymryk, J.S. (2020). Inhibition of Human Adenovirus Replication by the Importin  $\alpha/\beta$ 1 Nuclear Import Inhibitor Ivermectin. *Journal of Virology* 94.

Kircik, L.H., Del Rosso, J.Q., Layton, A.M., and Schaubert, J. (2016). Over 25 Years of Clinical Experience With Ivermectin: An Overview of Safety for an Increasing Number of Indications. *Journal of drugs in dermatology: JDD* 15, 325-332.

Kitsios, G.D., Dahabreh, I.J., Callahan, S., Paulus, J.K., Campagna, A.C., and Dargin, J.M. (2015). Can We Trust Observational Studies Using Propensity Scores in the Critical Care Literature? A Systematic Comparison With Randomized Clinical Trials. *Crit Care Med* 43, 1870-1879.

Kory, P., Meduri, G.U., Iglesias, J., Varon, J., and Marik, P.E. (2020). Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *Journal of Intensive Care Medicine*.

Lehrer, S., and Rheinstein, P.H. (2020). Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo* 34, 3023-3026.

Li, Y., Chen, M., Cao, H., Zhu, Y., Zheng, J., and Zhou, H. (2013). Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect* 15, 88-95.

Lonjon, G., Boutron, I., Trinquart, L., Ahmad, N., Aim, F., Nizard, R., and Ravaud, P. (2014). Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures. *Ann Surg* 259, 18-25.

Lv, C., Liu, W., Wang, B., Dang, R., Qiu, L., Ren, J., Yan, C., Yang, Z., and Wang, X. (2018). Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Research* 159, 55-62.

Mahmud, R. (2020). A Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial of Ivermectin plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection.

Marik, P.E., Kory, P., Varon, J., Iglesias, J., and Meduri, G.U. (2020). MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 1-7.

Mastrangelo, E., Pezzullo, M., De Burghgraeve, T., Kaptein, S., Pastorino, B., Dallmeier, K., De Lamballerie, X., Neyts, J., Hanson, A.M., Frick, D.N., Bolognesi, M., and Milani, M. (2012). Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 1884-1894.

Maurya, D.K. (2020). A combination of ivermectin and doxycycline possibly blocks the viral entry and modulate the innate immune response in COVID-19 patients.

Morgenstern, J., Redondo, J.N., De Leon, A., Canela, J.M., Torres, N., Tavares, J., Minaya, M., Lopez, O., Placido, A.M., and Castillo, A. (2020). The use of compassionate Ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from may 1 to august 10, 2020. *medRxiv*.

Nadkarni, G.N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H.L., Moreno, P.R., Pujadas, E., Arvind, V., Bose, S., Charney, A.W., Chen, M.D., Cordon-Cardo, C., Dunn, A.S., Farkouh, M.E., Glicksberg, B.S., Kia, A., Kohli-Seth, R., Levin, M.A., Timsina, P., Zhao, S., Fayad, Z.A., and Fuster, V. (2020). Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 76, 1815-1826.

Nallusamy, S., Mannu, J., Ravikumar, C., Angamuthu, K., Nathan, B., Nachimuthu, K., Ramasamy, G., Muthurajan, R., Subbarayalu, M., and Neelakandan, K. (2020). Shortlisting Phytochemicals Exhibiting Inhibitory Activity against Major Proteins of SARS-CoV-2 through Virtual Screening.

Niaee, M.S., Gheibi, N., Namdar, P., Allami, A., Zolghadr, L., Javadi, A., Karampour, A., Varnaseri, M., Bizhani, B., and Cheraghi, F. (2020). Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial.

Perera, R.A., Tso, E., Tsang, O.T., Tsang, D.N., Fung, K., Leung, Y.W., Chin, A.W., Chu, D.K., Cheung, S.M., and Poon, L.L. (2020). SARS-CoV-2 virus culture from the upper respiratory tract: Correlation with viral load, subgenomic viral RNA and duration of illness. *MedRxiv*.

Podder, C.S., Chowdhury, N., Sina, M.I., and Haque, W. (2020). Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMCJ. Med. Sci* 14.

Polak, S.B., Van Gool, I.C., Cohen, D., Von Der Thusen, J.H., and Van Paassen, J. (2020). A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 33, 2128-2138.

Portmann-Baracco, A., Bryce-Alberti, M., and Accinelli, R.A. (2020). Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in Covid-19. *Arch Bronconeumol*.

Rajter, J.C., Sherman, M.S., Fatteh, N., Vogel, F., Sacks, J., and Rajter, J.J. (2020). Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). *Chest*.

Robin, R.C., Alam, R.F., Saber, S., Bhiuyan, E., Murshed, R., and Alam, M.T. (2020). A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 10-15.

Rodriguez-Nava, G., Trelles-Garcia, D.P., Yanez-Bello, M.A., Chung, C.W., Trelles-Garcia, V.P., and Friedman, H.J. (2020). Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care* 24, 429.

Rubin, R. (2020). As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts. *JAMA* 324, 1381-1383.

Salvarani, C., Dolci, G., Massari, M., Merlo, D.F., Cavuto, S., Savoldi, L., Bruzzi, P., Boni, F., Braglia, L., Turra, C., Ballerini, P.F., Sciascia, R., Zammarchi, L., Para, O., Scotton, P.G., Inojosa, W.O., Ravagnani, V., Salerno, N.D., Sainaghi, P.P., Brignone, A., Codeluppi, M., Teopompi, E., Milesi, M., Bertomoro, P., Claudio, N., Salio, M., Falcone, M., Cenderello, G., Donghi, L., Del Bono, V., Colombelli, P.L., Angheben, A., Passaro, A., Secondo, G., Pascale, R., Piazza, I., Facciolongo, N., Costantini, M., and Group, R.-T.-C.-S. (2020). Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*.

Scheim, D. (2020). "From Cold to Killer: How SARS-CoV-2 Evolved without Hemagglutinin Esterase to Agglutinate, Then Clot Blood Cells in Pulmonary and Systemic Microvasculature". SSRN).

Schmith, V.D., Zhou, J., and Lohmer, L.R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.

Sen Gupta, P.S., Biswal, S., Panda, S.K., Ray, A.K., and Rana, M.K. (2020). Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin-alpha with in-vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn*, 1-10.

Shouman, W. (2020). Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19. *Clinical Trials.gov*.

Siegelman, J.N. (2020). Reflections of a COVID-19 Long Hauler. *JAMA*.

Soto-Becerra, P., Culquichicón, C., Hurtado-Roca, Y., and Araujo-Castillo, R.V. (2020). Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *Azithromycin, and Ivermectin Among Hospitalized COVID-19 Patients: Results of a Target Trial Emulation Using Observational Data from a Nationwide Healthcare System in Peru*.

Spoorthi V, S.S. (2020). Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV2. *International Archives of Integrated Medicine* 7, 177-182.

Suravajhala, R., Parashar, A., Malik, B., Nagaraj, A.V., Padmanaban, G., Kishor, P.K., Polavarapu, R., and Suravajhala, P. (2020). Comparative Docking Studies on Curcumin with COVID-19 Proteins.

Swargiary, A. (2020). Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from in silico studies.

Tambo, E., Khater, E.I., Chen, J.H., Bergquist, R., and Zhou, X.N. Nobel prize for the artemisinin and ivermectin discoveries: a great boost towards elimination of the global infectious diseases of poverty.

Tay, M.Y.F., Fraser, J.E., Chan, W.K.K., Moreland, N.J., Rathore, A.P., Wang, C., Vasudevan, S.G., and Jans, D.A. (2013). Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research* 99, 301-306.

Varghese, F.S., Kaukinen, P., Gläsker, S., Bepalov, M., Hanski, L., Wennerberg, K., Kümmerer, B.M., and Ahola, T. (2016). Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research* 126, 117-124.

Wagstaff, Kylie m., Sivakumaran, H., Heaton, Steven m., Harrich, D., and Jans, David a. (2012). Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal* 443, 851-856.

Yang, S.N.Y., Atkinson, S.C., Wang, C., Lee, A., Bogoyevitch, M.A., Borg, N.A., and Jans, D.A. (2020). The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$  heterodimer. *Antiviral Research* 177, 104760.

Young, B.E., Ong, S.W., Ng, L.F., Anderson, D.E., Chia, W.N., Chia, P.Y., Ang, L.W., Mak, T.-M., Kalimuddin, S., and Chai, L.Y.A. (2020). Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.

Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Luo, G., Meng, Z., De Backer, D., and Xiang, H. (2020a). High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19.

Zhang, X., Song, Y., Ci, X., An, N., Ju, Y., Li, H., Wang, X., Han, C., Cui, J., and Deng, X. (2008). Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 57, 524-529.

Zhang, X., Song, Y., Xiong, H., Ci, X., Li, H., Yu, L., Zhang, L., and Deng, X. (2009). Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol* 9, 354-359.

Zhang, X.-J., Qin, J.-J., Cheng, X., Shen, L., Zhao, Y.-C., Yuan, Y., Lei, F., Chen, M.-M., Yang, H., and Bai, L. (2020b). In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell metabolism* 32, 176-187. e174.