	Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 9.12.2020	Version 1.1
		Date version actuelle: 6.01.2021	
Rédactrices: Laura Wainstein, Caroline Samer		Validé par : groupe Guidelines COVID	
Place de l'ivermectine dans la prise en charge des patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2			

A retenir :

- L'ivermectine est un antiparasitaire qui pourrait avoir des propriétés antivirales *in vitro* mais à des doses 100x plus élevées que les doses habituellement utilisées dans les maladies parasitaires.
- Les études observationnelles et petits essais randomisés publiés sont de faible niveau de preuve et montrent des résultats contradictoires. De nombreux essais cliniques sont disponibles sous forme de pré-print et un examen rigoureux de ces données par des pairs est indispensable, des biais parfois sérieux ayant été mis en avant. Des combinaisons à d'autres agents pharmacologiques ont par ailleurs été employées dans de nombreuses études, et il est ainsi difficile d'attribuer un éventuel bénéfice thérapeutique à la seule utilisation de l'ivermectine. Les preuves cliniques restent donc dans l'immédiat insuffisantes.
- La sécurité de l'ivermectine est bien établie dans les maladies parasitaires. Elle ne l'est toutefois pas dans les infections virales et le risque d'interactions médicamenteuses (notamment via le CYP3A) doit être considéré, de surcroît si de fortes doses d'ivermectine étaient nécessaires.
- L'ivermectine n'est actuellement approuvée dans le traitement d'aucune infection virale, y compris l'infection à SRAS-CoV-2. La question de la dose efficace en clinique dans l'infection à SARS-CoV-2 n'est pas résolue, tout comme sa place à visée thérapeutique et/ou prophylactique. De nombreux essais cliniques sont en cours pour le préciser. L'ivermectine n'est donc à l'heure actuelle pas recommandée pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 en dehors du cadre d'un essai clinique.

1. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

a. Pharmacodynamie, indications et modalités d'utilisation

L'ivermectine (IVM) est un médicament antiparasitaire approuvé, notamment par la FDA, pour traiter plusieurs maladies tropicales, comme l'onchocercose, les helminthiases et la gale. Elle a également été évaluée dans le paludisme [NIH 2020, BOHEMIA Project]. Elle est dérivée des avermectines isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis*. Elle présente une affinité importante pour les canaux chlorure glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Sa fixation sur ces canaux favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire. Il en résulte une paralysie neuromusculaire pouvant entraîner la mort de certains parasites. Les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants, et les avermectines ne passent donc pas facilement la barrière hémato-encéphalique [ANSM 2020].

Dans le traitement des maladies tropicales parasitaires, l'IVM a été largement utilisée et a démontré un excellent profil de sécurité [NIH 2020]. Les doses totales distribuées au cours des 30 dernières années représentent un tiers de la population mondiale actuelle. Dans une étude de phase I à doses croissantes, le médicament s'est avéré aussi sûr et tolérable qu'un placebo, même à une dose dix fois supérieure à la dose maximale recommandée [Banerjee et al. 2020]. Des doses allant jusqu'à 2000 µg/kg ont été bien tolérées chez les patients atteints d'infections parasitaires, l'analyse des 11 premières années d'administration massive d'IVM (Mectizan®) à l'échelle mondiale indiquant une incidence d'un cas d'effet indésirable grave par million. De même, bien que la résistance à l'IVM soit décrite chez les animaux, aucune résistance n'a encore été confirmée chez l'homme [Jans & Wagstaff 2020].

b. Pharmacocinétique

Le pic moyen de concentration plasmatique observé 4h après administration orale (dose unique 12mg) est de 46,6 (± 21,9) ng/ml. La concentration plasmatique augmente avec l'accroissement des doses de façon proportionnelle. L'IVM est absorbée et métabolisée chez l'homme. L'IVM et/ou ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fèces alors que moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les urines. *In vitro*, le cytochrome P450 3A4 est le principal isoforme impliqué dans son métabolisme hépatique. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique de l'IVM est de 12h et celle des métabolites est de 3 jours. Les études précliniques suggèrent qu'elle n'inhibe pas de façon significative le CYP3A (IC₅₀ = 50 µm), ni les CYP2D6, 2C9, 1A2 et 2E1. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. [ANSM 2020].

2. DONNÉES PRÉCLINIQUES

a. Mise en évidence d'une action antivirale de l'IVM

En plus de son action antiparasitaire à large spectre, l'IVM pourrait posséder une activité antivirale contre un large éventail de virus *in vitro*. L'IVM inhibe en effet les importines $\alpha/\beta 1$, des protéines de transport intracellulaire clés que les virus détournent pour renforcer l'infection en supprimant la réponse antivirale de l'hôte [Wagstaff et al. 2011, Wagstaff et al. 2012, Yang et al. 2020]. *In vitro*, une activité antivirale à large spectre est observée contre les virus de la dengue [Yamasmith et al. 2018], les flavivirus, la grippe et les alphavirus tels que le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV) et le chikungunya [Caly et al. 2012, Caly et al. 2020, Jans & Wagstaff 2020, NIH 2020] qui pourrait être liée à la dépendance de nombreux virus à ARN aux importines $\alpha/\beta 1$ [Caly et al., 2012 ; Jans et al., 2019].

Ces activités antivirales documentées *in vitro* dans des conditions expérimentales ne sont souvent cliniquement pas pertinentes (taux élevé d'infections généralement non physiologique, cultures de monocouches cellulaires, lignées cellulaires telles que les cellules Vero). Ainsi les faibles valeurs d'IC₅₀ observées révèlent uniquement une activité antivirale dépendante de la dose dans les modèles cellulaires utilisés. Par exemple, dans un essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé, en double-aveugle, conduit en Thaïlande pour évaluer l'efficacité de l'IVM dans la dengue, une efficacité virologique avait été démontrée, mais aucune efficacité clinique n'avait été observée [Yamasmith et al. 2018].

En outre, les agents dirigés par l'hôte ont un impact sur les activités cellulaires essentielles et doivent être testés avec prudence. Bien que l'IVM ait une sécurité bien établie chez l'homme et soit approuvée pour un certain nombre de parasites, l'action sur une grande partie des importines des cellules/tissus/organes est susceptible d'entraîner une toxicité [Jans & Wagstaff 2020].

L'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) pourrait par ailleurs jouer un rôle crucial dans la réplication du SARS-CoV-2 et représenter une cible thérapeutique potentielle. Des approches computationnelles complètes, incluant la réutilisation des médicaments et l'arrimage moléculaire, ont été utilisées pour

prédire les candidats efficaces ciblant la RdRp du SRAS-CoV-2. L'IVM aurait ainsi une interaction inhibitrice potentielle avec la RdRp du SRAS-CoV-2 [Parvez et al. 2020].

Les études sur l'efficacité de l'IVM dans les modèles animaux d'infections virales sont peu nombreuses et les résultats sont ambivalents. Ketkar et al. (2019) ont étudié l'impact de l'IVM dans la prévention de l'infection à Zika chez les souris knock-out *Irfar1*. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence dans le taux d'infection et de mortalité entre le groupe test et témoin. L'utilisation d'une dose plus élevée s'est avérée trop toxique pour laisser une marge de manœuvre à des recherches supplémentaires [Ketkar et al. 2019]. Dans un modèle murin d'infection par un pseudo-virus de la rage, l'IVM a par contre augmenté le taux de survie des souris infectées et diminué la gravité de l'infection et les lésions intracrâniennes macroscopiques [Lv et al. 2018]. Chez les virus moustiques *Aedes albopictus* nourris à l'IVM, un taux d'infection à la dengue nettement inférieur ainsi qu'une diminution de la charge virale tissulaire ont été mis en évidence [XU et al. 2018]. L'IVM a également eu des effets antiallergiques et anti-inflammatoires chez des souris asthmatiques. À 2 mg/kg, elle a supprimé de manière significative le recrutement des cellules immunitaires et la production de cytokines dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire, a diminué les taux sériques d'IgE et d'IgG1 spécifiques de l'ovalbumine et réduit l'hypersécrétion de mucus [Crump 2017]. Ces éléments pourraient être intéressants dans le traitement de l'infection COVID-19.

b. Expérience préclinique et de modélisation de l'IVM avec le SARS-CoV-2

Il a récemment été démontré que l'IVM pourrait inhiber la réplication du SARS-CoV-2 dans les cultures de cellules Véro/hSLAM (IC50 2µM) [Caly et al. 2020]. Certaines études préalables sur les protéines du SARS-CoV-2 avaient en effet révélé le rôle potentiel des importines $\alpha/\beta 1$ pendant infection.

Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suggèrent toutefois que des doses jusqu'à 100x supérieures à celles autorisées chez l'homme (i.e. dose unique standard d'IVM de 200µg/kg de poids corporel) seraient nécessaires à atteindre les concentrations plasmatiques efficaces détectées in vitro, avec des inquiétudes quant à la dose efficace d'IVM chez l'homme et sa tolérance [Chaccour et al.2020, Guzzo et al. 2002]. En outre, même si l'IVM s'accumule dans le tissu pulmonaire, les concentrations systémiques plasmatiques et pulmonaires seraient bien inférieures à l'IC50 in vitro [Arshad et al. 2020, Bray et al. 2020]. Un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PB-PK) a été développé pour simuler l'exposition pulmonaire à l'IVM chez l'homme après administration orale. Les doses orales de 12, 30 et 120 mg dont l'innocuité a été démontrée dans des études cliniques n'ont pas permis d'atteindre des concentrations pulmonaires supérieures à l'IC50 de SARS-CoV-2 (concentration maximale 772 ng/mL bien inférieure à l'IC50 estimée à 1750 ng/mL rapportée pour l'IVM contre le SRAS-CoV-2 in vitro) [Jermain et al. 2020].

Une formulation d'IVM à base d'éthanol a de ce fait été testée pour surmonter cette problématique. Elle a été administrée en dose unique à 14 rats à l'aide d'un nébuliseur capable de délivrer des particules en dépôt alvéolaire. Les rats ont été répartis au hasard en trois groupes (dose faible 80-90 mg/kg, dose élevée 110-140 mg/kg vs éthanol uniquement). Une élévation retardée des enzymes musculaires compatibles avec une rhabdomyolyse a été mise en évidence dans tous les groupes, attribuée à la dose d'éthanol qui a atteint 11 g/kg chez certains animaux. Les animaux mâles ont reçu une dose plus élevée, ajustée en fonction du poids adipeux, et ont atteint des concentrations plasmatiques plus élevées que les femelles du même groupe de dosage (Cmax 86,2 vs 26,2 ng/ml dans le groupe faible dose et 152 vs 51,8 ng/ml dans le groupe forte dose). Les concentrations d'IVM étaient détectables dans les poumons 7 jours après l'intervention (jusqu'à 524,3 ng/g pour les mâles sous dose élevée et 27,3 ng/g pour les femelles sous dose faible) [Chaccour et al. 2020].

Les effets de l'IVM inoculée par voie intranasale ont été évalués chez des hamsters atteints du SARS-CoV-2. L'IVM n'a eu aucun effet sur la charge virale. La pathologie associée au SARS-CoV-2 a toutefois été fortement atténuée. L'IVM a présenté un effet immunomodulateur dépendant du sexe et

compartimentalisé, empêchant la détérioration clinique et réduisant le déficit olfactif chez les animaux infectés. En outre, l'IVM a significativement réduit le rapport IL-6/IL-10 dans les tissus pulmonaires, ce qui explique probablement selon les auteurs la présentation clinique plus favorable chez les animaux traités [Dias de Melo et al. 2020].

3. EXPÉRIENCE CLINIQUE DE L'UTILISATION DE L'IVM DANS LA COVID-19

a) Données publiées

- Podder CS et al. IMC J Med Sci 2020

Etude ouverte randomisée et contrôlée dans un complexe sanitaire d'un sous-district au Bangladesh (1er mai à fin juillet 2020) chez des patients consécutifs avec RT-PCR positive à SARS-CoV2 randomisés pour recevoir soit une dose unique d'IVM per os (200 µg/kg) en plus des soins habituels vs des soins standards seuls (antipyrétiques, antitussifs, doxycycline). Le critère de jugement principal était le temps nécessaire à la résolution des symptômes dès leur apparition et après l'inclusion dans l'étude. Un total de 62 patients atteints de COVID-19 légers à modérés ont été recrutés, 30 patients dans le groupe témoin et 32 patients dans le groupe IVM. Le temps total de récupération entre l'apparition des symptômes et la résolution complète des symptômes des patients n'a pas été différent entre le groupe IVM et le groupe contrôle (10j vs 11,5j, IC95 % 0,860 3,627, p>0,05). Aucune différence dans le temps de récupération moyen après l'enrôlement n'a par ailleurs été mise en évidence entre les 2 groupes (5 j vs 6 j, IC95 % - 0,766, 2,808, p>0,05), ni dans la négativation de la RT-PCR à J10 (95% vs 90%, p>0,05).

Limitations : essai ouvert monocentrique dans une structure de premier recours, petits effectifs, majorité d'hommes (70%). Analyse en ITT. Biais émanant de la méthode de randomisation et aux données manquantes sur les issues. Pas de données sur l'efficacité de la randomisation en termes de caractéristiques des patients (notamment co-morbidités et facteurs de risque, co-médications, pas d'investigations de laboratoire). Faible niveau de preuve.

- Ahmed S et al. 2020, International Journal of Infectious Diseases 103, 214-6.

Essai randomisé, en double aveugle et contrôlé vs placebo, qualifié de « pilote » visant à déterminer la vitesse de la clairance virale et la sécurité de l'IVM chez les patients adultes infectés par le SARS-CoV-2 hospitalisés à Dhaka, au Bangladesh. Au total 72 patients ont participé, répartis en trois groupes de 24 patients, recevant soit de l'IVM seule (12mg /j per os pendant 5 jours), soit l'IVM en combinaison avec de la doxycycline (12mg d'IVM en dose unique et 200 mg de doxycycline en une fois à J1 suivis de 100mg/12h pendant les 4 jours suivants), soit un placebo. La rémission des symptômes cliniques (fièvre, toux et mal de gorge) n'a pas différé entre les trois groupes de traitement. La clairance virologique a été significativement plus précoce dans le groupe IVM seule vs placebo (9,7 jours vs 12,7 jours ; P =0,02) ; mais pas en comparaison à l'IVM + doxycycline (11,5 jours ; P=0,27). Aucun événement indésirable grave lié à l'IVM n'a été enregistré dans l'étude.

Limitations : essai clinique pilote de petite taille, endpoint primaire virologique (clairance virale), absence de paramètres cliniques d'efficacité, patients sans critères de sévérité (notamment aucun patient oxygéné-dépendant), pas d'information sur les caractéristiques des patients et sur l'efficacité de la randomisation, pas d'informations sur le placebo. Faible niveau de preuve.

- **Camprubí D et al. PLoS One. 2020 Nov 11;15(11):e0242184.**

Etude rétrospective espagnole comparant les résultats cliniques et microbiologiques de patients atteints d'une infection grave à SARS-CoV-2 recevant des doses standard d'IVM (n=13) à des témoins sans IVM (n=13). Les patients provenant de pays où *Strongyloides stercoralis* est endémique et recevant des immunosuppresseurs pour la COVID-19 ont été traités avec une dose unique d'IVM 200µg/kg, selon la procédure basée sur les recommandations internationales. Tous les patients ont reçu de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. Bien qu'aucune différence significative dans les caractéristiques de base n'ait été observée entre les groupes, une proportion plus élevée de patients dans le groupe IVM a dû être admise en unité de soins intensifs (69 % contre 38 % dans le groupe témoin). Aucune différence significative dans les résultats microbiologiques ou cliniques n'a été observée entre les groupes. La PCR effectuée entre J3 et J5 était positive chez 5 patients sur 13 dans le groupe IVM (38,5 %), et 4/13 dans le groupe témoin (30,8 %, p > 0,99). Une amélioration clinique notable huit à onze jours après le traitement (ou un temps équivalent dans le groupe témoin) a été observée chez 9 (69,2%) patients sous IVM et 10 (76,9%) dans le groupe témoin, sans différence entre les groupes.

Limitations : étude rétrospective, faible effectif, traitements concomitants d'hydroxychloroquine et d'azithromycine chez tous les patients et prise non comparable d'autres traitements dans les deux groupes (tocilizumab, stéroïdes, anakinra, siltuximab, lopinavir/ritonavir, remdesivir, interféron bêta). Pas de bénéfice démontré. Faible niveau de preuve.

- **Cepelowicz Rajter J et al. Chest 2020 [10.1016/j.chest.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009)**

Analyse rétrospective américaine chez des patients avec une infection confirmée à SARS-CoV-2 (dont 27 % avec une infection sévère), admis consécutivement dans quatre hôpitaux de Floride. L'étude a comparé les patients qui avaient reçu au moins une dose d'IVM (n = 173) à ceux ayant reçu des soins standards (n = 107). Les décisions relatives au traitement étaient laissées à la discrétion des médecins traitants. Le critère d'évaluation principal était la mortalité hospitalière toutes causes confondues ; les critères secondaires comprenaient la mortalité chez les patients avec une infection grave (définie comme un besoin de FiO2 ≥50% ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive) et le taux d'extubation chez les patients sous ventilation mécanique. L'IVM était administrée en dose unique de 200 µg/kg, avec répétition à J7 si le patient était encore hospitalisé (13 patients ont reçu une 2^{ème} dose). 90 % des patients du groupe IVM et 97 % du groupe témoin ont par ailleurs reçu de l'hydroxychloroquine, la majorité en association avec de l'azithromycine. Avant ajustement secondaire par scores de propension, l'analyse univariée a montré une mortalité plus faible dans le groupe IVM (15,0 % contre 25,2 %, OR 0,52, IC95 % 0,29-0,96, P=0,03) et chez 75 patients atteints de maladie pulmonaire grave (38,8 % contre 80,7 %, OR 0,15, IC95 % 0,05-0,47, P=0,001), mais pas de différence significative dans les taux d'extubations réussies ni sur la durée d'hospitalisation. Après ajustement par scores de propension, la différence de mortalité est restée significative (OR 0,27, IC 0,09-0,85, p=0,03) mais pas chez les patients non sévères.

Limitations : étude observationnelle rétrospective; attribution du traitement non randomisée, traitements concomitants (hydroxychloroquine, azithromycine) chez la quasi-totalité des patients. Ajustement par scores de propension mais persistance de groupes non comparables (ethnicité, tabagisme, co-morbidités cardiaques). Présence de facteurs de confusion non mesurés possible. Possibilité de biais de timing. Faible niveau de preuve.

- **Chachar A et al, International Journal of Sciences. <https://www.ijsciences.com/pub/article/2378>**

Etude ouverte pakistanaise chez 50 patients avec maladie COVID-19 modérée. 25 ont reçu l'IVM 12mg 3 doses et 25 ont reçu un standard de soins. Endpoint primaire : amélioration clinique (fièvre, toux, maux

de gorge, maux de tête, dyspnée, léthargie, fatigue). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes d'amélioration clinique à J7 (64 vs 60%).

Limitations : petit effectif, groupes pas totalement comparables en terme de symptômes à l'admission et de co-morbidités (plus de patients obèses dans le groupe contrôle, et plus de fumeurs dans le groupe IVM), pas d'information sur la prise en charge dans le standard de soins. Faible niveau de preuve.

- **Khan et al. Archivos de Bronconeumologia 56 : 828-30.**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030028962030288X?via%3Dihub>

Etude observationnelle conduite au Bangladesh ayant évalué l'IVM dose unique 12mg dans les 24h après l'admission hospitalière vs SOC chez des patients avec COVID-19 léger à modéré.

Etude non évaluée, abstract et pdf non disponibles.

b) Etude en cours et données en pré-print

Il existe actuellement plus d'une quarantaine d'essais cliniques randomisés contrôlés en cours dans le monde évaluant les avantages cliniques de l'IVM pour traiter ou prévenir les infections à SARS-CoV-2. Dans ces essais, l'IVM est utilisée seule ou en association (doxycycline, chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycine, nitazoxanide), par voie orale dans la grande majorité des cas, mais également en spray nasal ou par voie sous-cutanée, versus placebo, standard de soins ou autres molécules (hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine ou d'autres antiviraux, autres antiviraux seuls) [Jans & Wagstaff 2020, Clinicaltrials.gov]. Notons qu'un certain nombre de ces essais pourraient montrer des résultats prometteurs ; toutefois une grande majorité d'entre eux sont encore en préprint et nécessitent donc une relecture par les pairs afin de lever les biais potentiels.

- **Krolewiecki A. et al. préprint https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3714649**

Il s'agit d'un essai clinique pilote, randomisé, contrôlé, ouvert (en aveugle pour la virologie seulement), dans le but d'évaluer l'activité antivirale de l'IVM à forte dose (0-6 mg/kg/jour pendant 5 jours) chez les patients atteints de COVID-19 (ClinicalTrials.gov, NCT004381884). Les patients éligibles étaient des adultes âgés de 18 à 69 ans, présentant une infection légère ou modérée à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. 45 patients ont été randomisés pour recevoir les soins standards avec IVM vs les soins standard uniquement (dans un rapport de 2:1). Le critère principal d'évaluation était la réduction de la charge virale dans les sécrétions respiratoires à J5. Entre le 18 mai et le 29 septembre, 30 patients ont été randomisés dans la groupe IVM et 15 dans le groupe contrôle. Il n'y a pas eu de différence dans la réduction de la charge virale entre les groupes. Une différence significative de réduction a été constatée chez les patients avec un taux médian d'IVM plasmatique plus élevé (72%, IQR 59-77) par rapport aux contrôles (42% IQR 31-73) (p=0,004). Les concentrations plasmatiques moyennes d'IVM étaient corrélées positivement avec le taux de décroissance virale (r:0-47, p=0-02). Des effets indésirables ont été signalés chez 33 % du groupe témoin vs 43 % du groupe IVM, sans qu'il n'y ait de relations avec les taux plasmatiques d'IVM.

Remarques/Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs. Essai pilote de petite taille. Outcome biologique uniquement, absence de paramètres cliniques d'efficacité. Pas de bénéfice démontré sur l'endpoint primaire (réduction de la charge virale à la baseline et à J5 similaire entre les groupes). Pas de données concernant les paramètres ayant pu influencer les concentrations plasmatiques d'IVM (i.e nourriture). Randomisation pas totalement efficace entre les deux groupes (ratio H/F, degré de surpoids/obésité, comorbidités notamment HTA et diabètes). Faible niveau de preuve.

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

- Hashim HA et al. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591600>, préprint sur medrxiv.org <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1.full.pdf>

Essai contrôlé randomisé iraquien bi-centrique ayant étudié l'effet de la thérapie combinée d'IVM et de doxycycline sur des patients atteints de COVID-19 graves et critiques, en plus des cas légers à modérés. 70 patients ont été randomisés dans le groupe traitement (200 µg/kg d'IVM durant 2 à 3 jours et 100 mg de doxycycline 2x/j pendant 5 à 10 jours) en plus de la thérapie standard. Parmi ces patients, 48 ont été classés comme légers-modérés, 11 comme graves et 11 comme critiques. En comparaison, le groupe témoin comptait 48 patients légers-modérés et 22 patients sévères. Aucun patient gravement malade n'a été randomisé dans le groupe contrôle pour des raisons éthiques. Un avantage en termes de mortalité a été démontré dans le sous-groupe de patients atteints d'une forme grave, avec un taux de mortalité de 0 % dans le groupe traitement contre 27,27 % dans le groupe contrôle (p=0,052). Aucun patient n'est décédé dans les sous-ensembles légers-modérés des 2 groupes. Le taux de mortalité dans le groupe critique était de 18,2%, et bien qu'il n'y ait pas eu de groupe de comparaison directe dans cet essai, ce taux était inférieur au taux de mortalité du groupe contrôle sévère. Un temps médian de récupération réduit a également été démontré dans les groupes légers-modérés (6-34±2-4 j contre 13-66±6-4 j) et sévères (20-27±7-8 contre 24-25±9-5 j) par rapport aux témoins, bien que cela n'ait atteint une signification statistique que dans le groupe léger-modéré (p<0,01). Cela se traduit par un temps de récupération réduit de 7 à 32 jours dans le groupe traitement léger-modéré et de 3 à 98 jours dans le groupe de traitement sévère. Le temps médian global de récupération dans le groupe de traitement était de 10-61±5-3 j contre 17-9±6-8 j (p<0,01).

Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs. Essai de taille moyenne, impliquant de petits échantillons de patients selon la gravité. Randomisation selon méthode inhabituelle (jours pairs/impairs). Pas de données sur l'efficacité de la randomisation en termes de caractéristiques des patients (notamment co-morbidités et facteurs de risque, co-médications). Soins standards incluant quel que soit le groupe de randomisation toute ou partie du traitement suivant : vitamine C et D, zinc, azithromycine 250mg/j pendant 5 jours, dexaméthasone 6 mg/j et/ou méthylprednisolone 40mg 2x/j. Pas d'information sur les éventuelles différences de traitement standard reçu dans les deux groupes, et donc d'attribuer les effets habituels à ces traitements vs IVM + doxycycline. Faible niveau de preuve.

- Mahmoud R et al., pas de publication, données préliminaires : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831>

Essai clinique sur 363 patients atteints d'infection à COVID-19 légère à modérée (NCT04523831) à Dhaka (Bangladesh). 183 participants ont été randomisés pour recevoir une combinaison de IVM 6 à 12 mg à J0, doxycycline 100 mg 2x/j pendant 5 jours et soins standards, vs 180 contrôles ayant reçu des soins standards. Un taux plus élevé d'amélioration clinique précoce à J7 est mis en avant dans le groupe de traitement par rapport au groupe contrôle (60,7% vs 44,4%, p=0,03), en plus d'un taux plus faible de détérioration clinique dans le groupe traitement (8,7% vs 17,8%, p=0,013). Une amélioration des taux de clairance virale est mise en avant dans le groupe traitement (PCR positive à J12 : 7,7 % vs 20 %). Aucun décès rapporté dans le groupe traitement vs trois dans le groupe contrôle (1,6 %). Augmentation statistiquement significative des effets indésirables dans le groupe IVM.

Remarques / limitations : résultats disponibles uniquement sur clinicaltrials.gov, en attente des données, de la publication et de la relecture critique par des pairs, notamment pour évaluer la comparabilité des caractéristiques des patients dans les groupes après randomisation. Essai comparatif randomisé de plus grande taille avec analyse en ITT ; un seul schéma posologique à l'étude ; suivi des patients par entretien téléphonique ; pas d'évaluation directe de la clairance virale. Pas de données sur l'ethnicité. Possibles biais liés à des données manquantes sur les outcomes. Evidences non évaluables.

- **Chaccour C et al. préprint** <https://www.researchsquare.com/article/rs-116547/v1>

Etude pilote espagnole, randomisée, en double aveugle et contrôlée vs placebo pour déterminer l'efficacité d'une dose unique d'ivermectine sur la négativisation virale à J7. Inclusion de 24 patients avec COVID-19 léger (pas de pneumonie) randomisés 1:1 pour recevoir IVM 400 mcg/kg dose unique (n = 12) vs placebo (n = 12). A J7, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence dans la proportion de patients avec une PCR positive (RR 0,92, 95 % IC : 0,77-1,09, p = 1,0).

Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs, petite taille d'échantillon, endpoint primaire virologique. Patients avec maladie non sévère et sans facteurs de risque. Niveau de preuve modéré.

- **Niaee MS et al. préprint.** <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>

Etude randomisée contrôlée iranienne, en double aveugle multicentrique, chez 180 patients hospitalisés avec COVID-19 modérés à sévères. Étude à 6 bras de 30 patients : 200mcg/kg 2x/j vs dose unique IVM 200mcg/kg vs 200mcg/kg à J1, J3 et J5, vs dose unique 400mcg/kg vs 400mcg/j à J1 et 200mcg/kg à J3 et J5 vs SOC comprenant de l'HCQ vs placebo seul) Les auteurs rapportent une réduction des décès jusqu'à 86% dans le groupe IVM.

Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs. Risque de biais élevé à clarifier avant publication. Endpoint primaire non rapporté, pas de description suffisante du double aveugle. Pas de données sur l'efficacité de la randomisation en termes de caractéristiques des patients (notamment co-morbidités et facteurs de risque, co-médications). Patients ayant reçu un SOC comprenant l'HCQ 2x200mg et héparine prophylactique (y inclus dans le groupe IVM ?). 52 patients avec PCR négative à la baseline. Présence de PCR négatives beaucoup plus fréquemment dans le groupe SOC/placebo (40-53% vs 3.3-30%) que dans les groupes IVM. Niveau de preuve très faible.

- **Chowdhury A et al. préprint.** <https://www.researchsquare.com/article/rs-38896/v1>

Etude menée au Bangladesh chez patients avec COVID-19 légère à modérée randomisés en deux groupes (groupe A : IVM 200µgm/kg en dose unique + doxycycline 100 mg 2x/j pdt 10 jours, n=60 ; vs groupe B : hydroxychloroquine 400 mg J1, puis 2x200mg/j pdt 9j + azithromycine 500 mg/j pdt 5 j, n=56). Endpoint primaire : temps nécessaire pour obtenir une PCR négative. Dans le groupe A, tous les patients ont négativé leur PCR en moyenne après 8,9j, et eu un rétablissement symptomatique, en moyenne à 5,9j avec 55,1 % sans symptômes à J5. Dans le groupe B, 96,36 % ont atteint une PCR négative à 7j en moyenne et étaient exempts de symptômes à 9,3j. Des effets indésirables ont été mis en avant chez 31,67 % des patients du groupe A (léthargie 23,3 %, nausées 18,3% et vertiges 11,66 %) et 46,43% du groupe B (troubles visuels et maux de tête 23,21 %, léthargie et vertiges 39,2 %, palpitations 17,85 % et nausées/vomissements 16,07 %).

Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs. Biais élevé dans la randomisation. Endpoint primaire virologique (temps jusqu'à une PCR négative). Suivi téléphonique. Pas de données sur l'efficacité de la randomisation en termes de caractéristiques des patients (notamment co-morbidités et facteurs de risque, co-médications). Inclusion de patients symptomatiques et asymptomatiques. Exclusion de 42 patients avec co-morbidités. Pas d'effet sur l'amélioration des symptômes et la négativation virale entre les deux groupes. Très faible niveau de preuve.

- **Elgazzar A et al. et al. préprint.** <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>

Étude multicentrique égyptienne randomisée en double aveugle chez 600 sujets dont 400 symptomatiques atteints de COVID-19 et 200 cas-contacts, répartis en 6 groupes :

- groupe 1 :100 patients avec infection légère/modérée ayant reçu IVM 0.4mg/kg durant 4j + SOC

- groupe 2 : 100 patients avec infection légère/modérée sous HCQ 2x400mg puis 2x200mg pdt 5j+ SOC
- groupe 3 : 100 patients avec infection grave sous IVM + SOC
- groupe 4 : 100 patients avec infection grave sous HCQ + SOC
- groupe 5 : mesures de protection personnelle + IVM 0,4 mg/kg puis répété à 1 semaine
- groupe 6 : mesures de protection seules

Les auteurs rapportent un temps de négativisation virale de 5j sous IVM vs 10j sous HCQ et une amélioration clinique de 99% vs 74% sous IVM (groupe 1) vs HCQ (groupe 2) chez les patients avec infection légère/modérée, et de 94% sous IVM (groupe 3) vs 50% sous HCQ (groupe 4) dans les cas sévères. Les taux de mortalité rapportés sont de 0% (groupe 1) vs 4% (groupe 2), et de 2% (groupe 3) vs 20% (groupe 4). En prophylaxie, les auteurs rapportent des infections de 2% sous IVM vs 10% sans IVM dans les groupes 5 et 6.

Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs. Très faible niveau de preuve en raison du risque élevé de biais multiples (randomisation, mesure de l'outcome, absence d'aveugle, absence de contrôle standard). SOC comprenant azithromycine, paracétamol, vitamine C, Zinc, lactoferrine, acétylcystéine et anticoagulation prophylactique ou thérapeutique si D-dimères >1000 (et dans groupe sévère : ajout de stéroïdes). Endpoint primaire multiple. Pas d'information sur la manière dont cet endpoint multiple a été analysé. Randomisation non efficace (différences entre les groupes dans les co-morbidités notamment maladie cardiaque ischémique). Le groupe contrôle comprend un traitement d'HCQ, pas de bras placebo. Présentation de résultats peu standard. Changement de prise en charge si pas d'amélioration après 7 jours de traitement. Très faible niveau de preuve.

- **Gorial FI et al. préprint** <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>

Étude pilote iraquienne monocentrique ayant évalué la durée moyenne du séjour à l'hôpital sous IVM (200 µg/kg) en complément d'un traitement par hydroxychloroquine/azithromycine (n=16) vs 71 contrôles sous hydroxychloroquine/azithromycine chez patients avec atteinte légère à modérée (non oxygène-dépendants). Endpoint primaire : guérison clinique dans les 23 jours (défini par le pourcentage de patients asymptomatiques, incluant température normale pour plus de 3 jours, amélioration des symptômes respiratoires et deux tests PCR négatifs à 24h d'intervalle min). Les patients sous IVM ont eu des séjours hospitaliers d'une durée moyenne de 7,6 j vs 13,2 j sous HCQ (p=0,00005). Un signal de réduction de la mortalité a été observé dans le groupe IVM, mais l'étude n'était pas suffisamment puissante pour répondre à ce critère.

Limitations : étude non relue par les pairs, petit effectif de patients, étude pas suffisamment puissante. Pas de bénéfice démontré sur l'outcome primaire (amélioration clinique <10% non conclusif). Bras contrôle avec HCQ, pas de bras placebo. Randomisation pas efficace (différences de comorbidités entre les deux groupes notamment diabète, HTA et asthme). Faible niveau de preuve.

- **Carvallo HE et al préprint** <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.10.20191619v1>

Etude observationnelle argentine ayant évalué la mortalité associée à la thérapie combinée à l'IVM (protocole IDEA) chez les patients COVID-19 (n=167) vs la mortalité globale due à la COVID-19 dans la région sur la même période. Le protocole IDEA consiste en un traitement combiné d'IVM (300 µg/kg, 450 µg/ kg et 600 µg/ kg selon la sévérité), d'aspirine ou d'énoxaparine, et dexaméthasone, en fonction de la sévérité de la maladie. Les critères d'évaluation principaux étaient la progression de la maladie et la mortalité à 30 jours. La mortalité globale rapportée avec le protocole IDEA était de 0,59% vs 2,1% pour la mortalité globale (p=0,045), et chez les patients modérément graves (n=32) sous protocole IDEA de 3,1 % vs 25 % sans protocole IDEA (n=12).

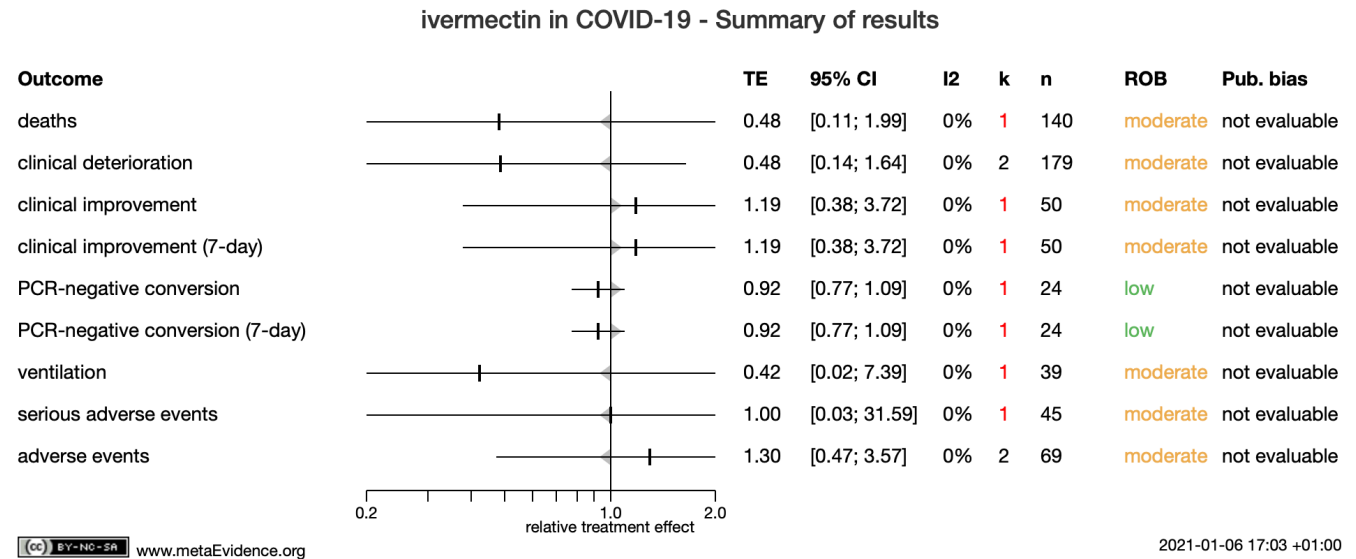
Limitations : étude observationnelle non publiée, non revue par des pairs, absence d'un groupe contrôle simultané et un nombre correspondant de patients modérés à sévères, combinaison thérapeutique comprenant dexaméthasone et aspirine/enoxaparine, pas d'information sur les traitements reçus dans les deux groupes. Très faible niveau de preuve.

- **Soto-Becerra P et al. pré-print medrxiv** <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066>

Etude de cohorte rétrospective péruvienne utilisant les données de l'assurance maladie et ayant comparé 5 groupes de traitement (HCQ seule, IVM seule, azithromycine seule, HCQ + AZI, et IVM + AZI dans les 48 heures suivant l'admission) ont été comparés avec un SOC. Endpoint primaire = taux de mortalité toutes causes confondues. Ajustement avec score de propension. Sur 5683 patients, 200 ont reçu l'HCQ, 203 l'IVM, 1600 l'AZI, 692 HCQ+AZI, 358 IVM+AZI et 2630 le SOC. Les auteurs ont mis en évidence un risque de décès toutes causes augmenté sous HCQ+AZI par rapport au SOC (HR=1,84, 95 % IC 1,12-3,02). L'association HCQ+AZI était également associée à un risque de décès et/ou de transfert aux soins intensifs plus élevé (HR=1,49, 95% IC 1,01-2,19), et de décès et/ou prescription d'oxygène (HR=1,70, 95% IC 1,07-2,69). L'IVM était associée à un risque plus élevé de décès toutes causes confondues et/ou de transfert aux soins intensifs dans l'analyse pondérée (HR = 1,58, 95 % IC : 1,11-2,25).

Limitations : étude rétrospective avec ajustement par scores de propension (confusion résiduelle possible), analyse sur les prescriptions électroniques (biais possibles par rapport aux traitement réellement pris).

Méta-analyse des données publiées ou en pré-print



TE: relative treatment effect (measured by a risk ratio, an odds ratio or an hazard ratio depending on what is reported in the papers); k: number of studies; n: total number of patients; ROB: risk of bias (ROB 2.0); Pub. bias: publication bias; OBS: observational studies; RCT: randomized clinical trials
 ▶ studied treatment is better when TE > 1; ◀ studied treatment is better when TE < 1;

source : <http://www.metaevidence.org/viewMAPredictive3.aspx?endpointType=safety&exposition=684&comparator=649&pathology=87&domain=12&selFocus=0>

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

Prophylaxie :

- L'étude IVERCAR a recruté 229 professionnels de santé en Argentine et a divisé les participants en deux groupes, le groupe de traitement recevant des gouttes buccales d'IVM et un spray nasal de carraghénine en plus d'un équipement de protection individuelle, et le groupe de contrôle utilisant uniquement la protection (NCT04425850). Après 28 jours de suivi, aucun participant du groupe de traitement (n=131) n'avait été testé positif au COVID-19, comparé à 11 participants du groupe de contrôle (n=98) (p <0,0001). Ces résultats ont été repris dans un essai contrôlé randomisé monocentrique en Égypte (Kalfas et al 2020), dans lequel 304 participants ayant eu des contacts familiaux avec des personnes dont la séropositivité à COVID-19 avait été confirmée ont été randomisés pour recevoir de l'IVM (200-400 µg/kg à J1 et J3) ou un placebo (NCT04422561). Au cours de la période de suivi de 14 jours, 7,4 % des sujets du groupe traitement (15/203) avaient développé des symptômes correspondant à une infection à COVID-19, contre 58,4 % dans le groupe placebo (59/101). Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté dans le groupe de sujets traités à l'IVM ; 11 (5.4%) ont présenté un effet indésirable non sévère (gastro-intestinal, fatigue ou engourdissement).

- Elgazzar A et al. et al. préprint (cf supra). <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>
Étude multicentrique égyptienne randomisée en double aveugle chez 600 sujets dont 400 symptomatiques atteints de COVID-19 et 200 cas-contacts, répartis en 6 groupes. En prophylaxie, les auteurs rapportent des infections de 2% sous IVM vs 10% sans IVM. *Limitations : résultats en pré-print non relus par des pairs. Très faible niveau de preuve en raison du risque élevé de biais multiples (randomisation, mesure de l'outcome, absence d'aveugle, absence de contrôle standard).*

- Behera et al 2020. pré-print. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>
Etude cas (n=38) / témoins (n=77) chez les professionnels de la santé ayant reçu 2 doses d'IVM de 300 µg/kg d'IVM à 72 heures d'intervalle et/ou l'hydroxychloroquine et/ou la vitamine C et/ou une autre prophylaxie de la COVID-19, testés positifs ou négatifs pour SARS-CoV-2. Réduction de 73% de l'infection à COVID-19 chez les professionnels de santé après deux doses d'IVM (OR, 0,27 ; 95% CI 0,15-0,51).
Limitations : études en pré-print non relus par des pairs, multiples biais liés au design de l'étude.

c) Etudes retirées

Deux publications préliminaires [Patel & Desai 2020, Patel et al.2020] de la société Surgisphere ont été retirées. Etudes cliniques observationnelles sur l'utilité apparente de l'IVM pour traiter les patients atteints de COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique. Cependant, aucune de ces études n'avait été examinée par des pairs ni publiée officiellement, et l'une d'elle a été retirée par la suite [Patel et al. 2020].

4. RECOMMANDATIONS ACTUELLES

L'IVM n'est à ce jour approuvée dans le traitement d'aucune infection virale, y compris l'infection à SRAS-CoV-2.

- Le Comité en charge de l'élaboration des recommandations de traitement de la COVID-19 au NIH recommande de ne pas utiliser l'IVM pour le traitement de COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (AIII) [NIH 2020]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>

- The *Pan American Health Organization* (PAHO) avait compilé les données sur les thérapies potentielles dans la maladie à Covid-19, notamment l'IVM, à travers une évaluation de toutes les études conduites chez l'homme et publiées de janvier à mai 2020, dans la maladie à COVID-19, in vitro et in vivo. Cette évaluation a conclu que les études sur l'IVM présentaient un risque élevé de biais, un très faible niveau

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

de preuve, et que les preuves existantes étaient insuffisantes pour tirer une conclusion sur les avantages et les inconvénients de cette molécule dans le traitement de la Covid-19. [PAHO 2020].

- La Task Force australienne recommande de ne pas utiliser l'ivermectine en dehors d'un essai clinique dans la COVID-19. Elle indique qu'« Il existe actuellement peu de preuves de l'impact de l'ivermectine sur les résultats pertinents pour le patient dans le traitement de la COVID-19. Le groupe d'experts est très préoccupé par les effets nocifs potentiels de traitements non éprouvés. Nous recommandons donc que l'ivermectine ne soit utilisée pour traiter COVID-19 que dans le cadre d'essais randomisés avec une approbation éthique appropriée » <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPki>

- Par ailleurs, bien que l'efficacité de l'IVM soit actuellement évaluée dans divers essais cliniques randomisés, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a exclu l'IVM de son essai de SOLIDARITY.

- Le comité d'experts du laboratoire commercialisant le Mectizan[®] sur l'efficacité potentielle de l'IVM dans la COVID-19 a rappelé que les résultats in vitro montrant l'efficacité de l'IVM pour réduire la charge virale dans les cultures de laboratoire, à des niveaux de doses bien supérieurs à ceux approuvés par la FDA pour le traitement des maladies parasitaires chez l'homme, ne sont pas suffisants pour indiquer que l'IVM aura un bénéfice clinique pour réduire les charges virales chez les patients COVID-19.

- Chaccour et al. ont mis en garde de la même manière contre l'utilisation des résultats in vitro comme plus qu'un indicateur qualitatif de l'efficacité potentielle, et soulignent que "la diligence raisonnable et l'examen réglementaire sont nécessaires avant de tester l'IVM dans la COVID-19".

- L'IVM injectable formulée pour un usage vétérinaire a également été utilisée à tort pour traitement de COVID-19, selon certains rapports [Offord 2020]. La FDA a émis un avertissement en avril 2020 en ce sens [Cepelowicz et al.2020].

REFERENCES

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Base de données publiques sur les médicaments, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> consulté le 03/12/2020.

Ahmed S, MM Karim AG Ross et al. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. International Journal of Infectious Diseases. Open Access Published December 02, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>

Arshad U, Pertinez H, Box H, et al. Prioritization of anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32438446>.

Banerjee K et al. The Battle against COVID 19 Pandemic: What we Need to Know Before we "Test Fire" Ivermectin. Drug Res (Stuttg). 2020 Aug;70(8):337-340.

Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. medRxiv <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>

BOHEMIA Project, disponible sur bohemiaconsortium.org

Bray M, Rayner C, Noel F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: a report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral Res. 2020;178:104805.

Caly L, Wagstaff, K.M., Jans, D.A.. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: potential target for anti-virals? Antivir. Res. 2012 ;95 : 202–206.

Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104787.

Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. PLoS One. 2020 Nov 11;15(11):e0242184.

Groupe Guidelines COVID: Thomas AGORITSAS, Filippo BOROLI, Alexandra CALMY, Birgit GARTNER, Angèle GAYET-AGERON, Idris GUESSOUS, Philippe HUBER, Benedikt HUTTNER, Anne ITEN, Frédérique JACQUERIOZ BAUSCH, Laurent KAISER, Christophe MARTI, Steve PRIMMAZ, Caroline SAMER, Manuel SCHIBLER, Hervé SPECHBACH, Pauline VETTER, Diem-Lan VU CANTERO, Marie-Céline ZANELLA TERRIER

Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. medRxiv 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.10.20191619v1>

Cepelowicz Rajter J, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The ICON Study Chest 2020 Oct 13;S0012-3692(20)34898-4. [10.1016/j.chest.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009) [PMID: [33065103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065103/)]

Chachar A et al, Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. International Journal of Sciences 2020. <https://www.ijsciences.com/pub/article/2378>

Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(6):1156-1157.

Chaccour C, Abizanda G, Irigoyen-Barrio Á et al. Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. Sci Rep. 2020 Oct 13;10(1):17073.

Chaccour C et al. The effect of early treatment with IVM on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-10: a pilot double blind placebo controlled randomized clinical trial <https://www.researchsquare.com/article/rs-116547/v1>

Chowdhury A et al. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID19 patients Researchsquare <https://www.researchsquare.com/article/rs-38896/v1>

Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted “wonder” drug continues to surprise and exceed expectations. J Antibiot (Tokyo) 2017; 70: 495–505 [21] Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. J Transl Med 2020; 18: 165.

Dias de Melo G, Françoise Lazarini F, Florence Larrous F et al. Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster, **BioRxiv** doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.21.392639>

Elgazzar A et al. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>

Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>

Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. J Clin Pharmacol. 2002;42(10):1122-1133.

Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020: 2020.10.26.20219345.

Jans, D.A., Martin, A.J., Wagstaff, K.M. Inhibitors of nuclear transport. Curr. Opin. Cell Biol. 2019; 58: 50–60.

Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal? Cells. 2020 Sep 15;9(9):2100.

Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanasse C, Rao GG. Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing. J Pharm Sci. 2020 Dec;109(12):3574-3578.

Kalfas S, Visvanathan K, Chan K et al. THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF IVERMECTIN FOR COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW OF MECHANISMS AND EVIDENCE. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.30.20236570>

Ketkar H, Yang L, Wormser GP et al. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 95: 38–40.

Khan et al. Archivos de Bronconeumologia 56 : 828-30. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030028962030288X?via%3Dihub>

Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. Preprint with the Lancet https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3714649

Lv C, Liu W, Wang B et al. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Res* 2018; 159: 55–62.

Mectizan Expert Committee Statement on Potential Efficacy of Ivermectin on COVID-19. Available at: <https://mectizan.org/>

National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines, available on <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/> consultée le 03/12/2020.

Niaee MS et al. préprint. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial researchsquare
<https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>

Offord C. Surgisphere sows confusion about another unproven COVID-19 drug. *The Scientist*. June 16, 2020. Available at: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/surgisphere-sows-confusion-about-another-unproven-covid19-drug-67635#.XuvRkGUQfjl.email>

PAHO. Ongoing living updates of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews.

16 June 2020. Available at: <http://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>

Parvez MSA, Karim MA, Hasan M et al. Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *Int J Biol Macromol*. 2020 Nov 15;163:1787-1797.

Patel, A, Desai S. Ivermectin in COVID-19 related critical illness (April 6, 2020). Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3570270>.

Patel A, Desai S, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City, UT; HCA Research Institute, Florida (2020).

Podder CS, Chowdhury N, Ibne Sina M et al. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci* 2020; 14(2): 002.

Soto-Becerra P et al. 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 medrxiv <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066>

Vora A, Arora VK, Behera D, Tripathy SK. White paper on Ivermectin as a potential therapy for COVID-19. *Indian J Tuberc*. 2020 Jul;67(3):448-451.

Wagstaff, K.M., et al.. An AlphaScreen(R)-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. *J. Biomol. Screen* 2011;16 (2), 192–200.

Wagstaff, K.M., et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J*. 2012; 443 (3), 851–856.

Xu T-L, Han Y, Liu W et al. Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006934

Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antiviral Res*. 2020;177:104760.

Yamasmith E, Saleh-arong F.A, Avirutnan P et al. Efficacy and Safety of Ivermectin against Dengue Infection: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. In Proceedings of the 34th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand—'Internal Medicine and One Health', Pattaya, Thailand, 26–28 April 2018, in Jans & Wagstaff 2020.