

Jacques Descotes MD, PharmD, PhD
Professeur émérite, Claude Bernard University of Lyon
Fellow, US Academy of Toxicological Sciences
Toxicologue agréé Eurotox

jeMMUNOSAFECCONSULTATION

120 Chemin des Bouleaux 38480 Saint
Jean d'Avelanne, France Tél. +33
(0)616 96 35 97
E-mail = descotes@me.com



RAPPORT D'EXPERTISE

SÉCURITÉ MÉDICALE DE L'IVERMECTINE

Conformément à la demande de MedinCell SA (France), je soussigné certifie avoir pris connaissance des informations accessibles au public pertinentes pour effectuer une analyse approfondie de la sécurité de l'ivermectine chez les êtres humains. L'objectif de la présente revue est de proposer un jugement indépendant et évaluatif de ces informations qui comprend des publications scientifiques originales et des revues de littérature, des rapports de cas et toute autre source à condition qu'elle puisse être retrouvée sans conteste et librement accessible. L'auteur a personnellement recueilli et examiné toutes les informations citées de début septembre 2020 à fin février 2021.

Table des matières

I. Résumé analytique	2
II. Introduction	5
III. Résumé des principaux résultats de toxicité non clinique	9
IV. Effets indésirables chez l'homme et exposition à l'ivermectine	19
• Événements indésirables dans les essais cliniques et suite à la prescription médicale d'ivermectine....	19
• Intoxications aiguës et surdoses accidentelles	24
V. Facteurs de risque	26
• Sécurité clinique de l'ivermectine chez les nourrissons et les enfants	26
• Innocuité clinique de l'ivermectine chez les femmes enceintes et allaitantes	26
• Sécurité clinique de l'ivermectine chez les personnes âgées	27
• Comorbidités	27
• Associations de drogue	29
VI. Discussion	31
VII. Conclusion	33
VIII. Les références	34
IX. CV de l'auteur	45

I. RÉSUMÉ ANALYTIQUE

L'ivermectine a été approuvée pour la première fois en tant que médicament humain en 1987. En plus de 40 ans d'utilisation intensive en tant que médicament vétérinaire, elle a été prescrite à des centaines de millions d'êtres humains dans le monde pour prévenir ou traiter diverses maladies parasitaires.

Récemment, l'activité anti-SRAS-cov-2 de l'ivermectine a fait l'objet de nombreuses études expérimentales et essais cliniques, dont les résultats et l'interprétation ont généré un débat vigoureux et toujours en cours pour établir l'efficacité de l'ivermectine contre le COVID-19. . Les approbations de médicaments par les autorités réglementaires reposent sur une analyse risques-avantages. Les avantages sont évalués à partir d'essais cliniques menés en pleine conformité avec les lignes directrices. Les effets indésirables graves sont souvent trop rares pour permettre aux essais cliniques de générer des données quantitatives précises sur l'incidence. La pharmacovigilance (ou surveillance des médicaments après commercialisation) est une autre source essentielle d'informations sur la sécurité des médicaments. L'objectif de ce rapport d'examen d'experts est de proposer une évaluation indépendante et équitable du profil d'innocuité médicale de l'ivermectine basée sur une analyse approfondie des informations accessibles au public (plus de 500 articles et sources Web) en tenant compte des limites et des incertitudes connues au moment de la rédaction. .

L'évaluation des événements indésirables rapportés temporairement associés au traitement par l'ivermectine montre que les effets indésirables de l'ivermectine étaient peu fréquents (< 2 à 5 % des patients traités) et légers à modérés. Ils consistaient principalement en étourdissements, tremblements, picotements et somnolence ; fièvre, fatigue et maux de tête; nausées, douleurs abdominales et diarrhée; tachycardie transitoire et hypotension orthostatique ; prurit et éruption cutanée. Des complications neurologiques plus graves (p. ex., convulsions, confusion, encéphalopathie) sont possibles, mais rares. Elles se sont essentiellement développées chez des individus sensibles, en particulier chez des patients atteints d'une forme sévère d'une maladie parasitaire, telle que l'onchocercose ou la microfilariose à Loa-Loa. Une baisse soudaine et marquée de la pression artérielle, une réaction cutanée grave et des lésions hépatiques ont été mentionnées dans les premiers examens de l'innocuité. L'expérience clinique accumulée au fil des ans a montré que ces événements indésirables graves sont sans équivoque extrêmement rares.

L'affirmation souvent réitérée, encore aujourd'hui, selon laquelle l'ivermectine peut être mortelle chez les patients traités ne repose que sur une correspondance d'une page au Lancet publiée en 1997. Cette affirmation est jugée infondée car elle n'a jamais été davantage étayée jusqu'à aujourd'hui et à la place ,

des publications ultérieures ont montré à plusieurs reprises que cette affirmation était soit incorrecte, soit méthodologiquement inexacte.

Les patients peuvent en effet mourir après avoir pris de l'ivermectine. Il est clair qu'ils souffraient le plus souvent d'une forme grave de maladie parasitaire, de sorte que la mort peut difficilement être considérée comme due à la toxicité directe de l'ivermectine et plutôt comme la conséquence probable d'une efficacité insuffisante de l'ivermectine contre une charge parasitaire énorme. La majorité de ces événements indésirables enregistrés qui n'étaient ni modérés ni à récupération rapide spontanément sont donc liés aux effets de l'ivermectine sur les parasites cibles et reflètent ainsi la réaction de l'hôte exposé à la mort, à l'altération et/ou à l'expulsion de ces parasites au lieu de tout effet toxique direct. de l'ivermectine sur les êtres humains traités, comme en témoigne en outre la faible gravité des intoxications aiguës, qu'elles soient suicidaires ou accidentelles. Enfin et surtout,

Les résultats des études de toxicologie non cliniques menées par Merck & Co avant la première approbation de l'ivermectine en tant que médicament humain ont soutenu l'allégation selon laquelle un niveau de sécurité approprié était susceptible d'être atteint chez les humains traités. Cela a été confirmé par l'utilisation thérapeutique en expansion rapide de l'ivermectine sur 3 décennies. Néanmoins, plusieurs études non cliniques initiales étaient compatibles avec la conclusion selon laquelle l'ivermectine pourrait s'avérer être un tératogène humain ainsi qu'un toxique plus puissant chez les nourrissons et les personnes âgées. L'expérience clinique positive accumulée avec l'ivermectine chez la femme enceinte conduit un nombre croissant d'experts médicaux à rompre avec les contre-indications catégoriques précoces. L'hypothèse selon laquelle l'ivermectine pourrait être plus toxique chez les nourrissons a été émise sur la base des résultats d'études non cliniques comparant la toxicité de l'ivermectine chez le jeune adulte et le nourrisson chez le rat ou le singe. Les informations actuellement disponibles chez l'homme ne corroborent pas ces découvertes chez l'animal. Il a été démontré de manière concluante que l'ivermectine interfère avec les transporteurs spécifiques de médicaments dans l'intestin et la barrière hémato-encéphalique. Cela aurait pu être l'indice de la prétendue plus grande toxicité de l'ivermectine chez les nourrissons, si cela avait jamais été confirmé cliniquement. De même, aucune plus grande toxicité de l'ivermectine n'a été démontrée chez les personnes âgées malgré les affirmations selon lesquelles une barrière hémato-encéphalique vieillissante pourrait entraîner une augmentation des taux d'ivermectine dans le cerveau. Il convient de noter que l'ivermectine est couramment utilisée dans le monde entier pour traiter la gale chez les personnes âgées sans problèmes de sécurité majeurs.

la survenue d'effets indésirables induits par l'ivermectine est réputée pour le moins mal documentée. Plusieurs réseaux nationaux de pharmacovigilance et organisations internationales ont publié des informations ou des avis attestant de la sécurité de l'ivermectine chez les sujets humains traités avec des maladies parasitaires. De même, aucun effet indésirable grave n'a apparemment été décrit jusqu'à présent dans le cadre d'études ou d'essais cliniques hors indication sur l'ivermectine en tant que traitement prophylactique ou curatif potentiel du COVID-19.

En tout état de cause, les conclusions manifestement positives de la présente analyse quant au profil de sécurité médicale de l'ivermectine devront être confrontées, comme il est de pratique courante pour tout nouveau médicament ou indication thérapeutique officielle, aux données accumulées par l'état de la surveillance post-commercialisation, l'ivermectine devrait-elle être recommandée pour une utilisation dans les maladies non parasitaires, telles que le COVID-19.

II. INTRODUCTION

L'ivermectine est un dérivé semi-synthétique de la famille des avermectines des lactones macrocycliques, une classe d'agents antiparasitaires obtenus à partir des produits de fermentation du micro-organisme *Streptomyces avermitilis*, un actinomycète isolé dans un échantillon de sol japonais par le Kitasato Institute de Tokyo [Omura, 2016]. Le développement de l'ivermectine a commencé en 1975 chez Merck & Co aux États-Unis, et il a été approuvé pour un usage vétérinaire en 1981 (nom de marque : Ivomec®). Le ministère français de la santé a été la première autorité réglementaire à approuver l'ivermectine en tant que médicament humain (nom de marque : Mectizan®) en 1987. La FDA américaine a approuvé l'ivermectine orale en 1996 (nom de marque : Stromectol®). Aujourd'hui, un certain nombre de génériques vétérinaires et humains sont disponibles dans le commerce. En 2015, le prix Nobel de médecine a été décerné à William Campbell (Merck & Co), Satoshi Omura (Kitasato Institute) et Youyou Tu (China Academy of Traditional Medicine) pour leur contribution à la découverte et au développement de l'ivermectine.

L'ivermectine est un mélange d'au moins 90 % de 22,23-dihydroavermectine B_{1a}(ou H₂B_{1a}), et moins de 10 % de 22,23-dihydroavermectine B_{1b}(ou H₂B_{1b}), dont le poids moléculaire est respectivement de 875,10 et 861,07 [Fisher & Mrozik, 1989] (fig.1).

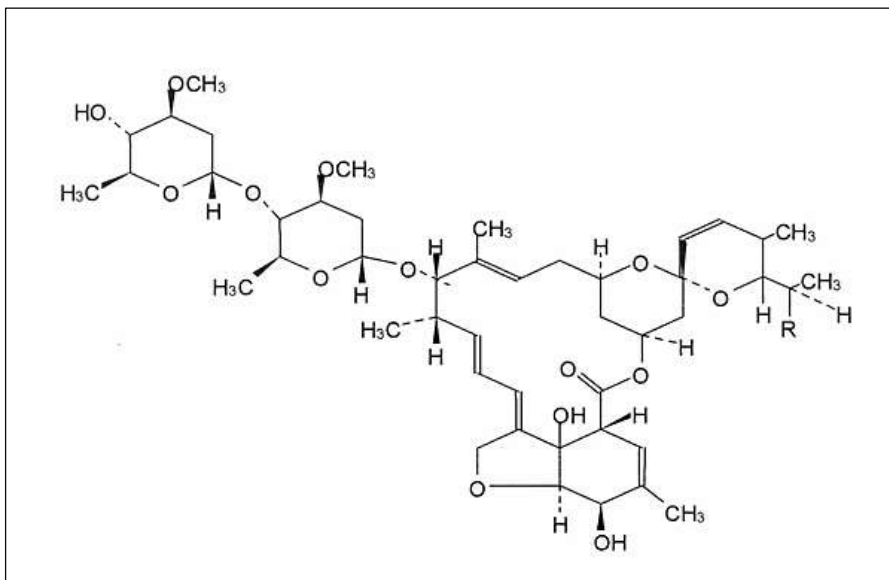


Figure 1 : Structure chimique de l'ivermectine

L'ivermectine est un agent endo- et ectoparasite puissant avec un large spectre d'activité contre les nématodes (*Ascaris*, *Trichuris*, *Ancylostoma*), les cestodes (*Taenia*) et les trématodes (*Fasciola*, *Schistosoma*). Il est particulièrement puissant contre l'onchocercose (aussi appelée cécité des rivières) et la loaisie (filariose lymphatique) [Fox, 2006 ; Ashour, 2019]. Une variété d'activités antivirales, y compris le SRAS-CoV-2, ont été décrites *in vitro* [Caly et al., 2020], mais leur pertinence clinique pour la prophylaxie ou la guérison thérapeutique des maladies virales dont le Covid-19 fait l'objet d'un débat permanent [Heidary & Gharebaghi, 2020 ; Jans & Walstaff, 2020].

Il y a des années, il a été démontré que l'ivermectine agissait comme un modulateur allostérique positif qui ouvre sélectivement les canaux ioniques chlorure inhibiteurs du glutamate, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité des membranes cellulaires avec une hyperpolarisation des cellules nerveuses ou musculaires, et finalement une perturbation de la transmission neurale et neuromusculaire du parasite. [Cambell, 1989; Martin et al., 2021]. La plus grande sensibilité de ces canaux chlorure GABA-dépendants vis-à-vis de l'ivermectine chez les invertébrés par rapport aux vertébrés explique le profil d'innocuité positif de l'ivermectine chez les animaux domestiques ainsi que chez les êtres humains. Des mécanismes alternatifs ont ensuite été proposés, notamment pour étayer l'activité revendiquée de l'ivermectine contre le SARS-CoV-2 et d'autres virus [Krause et al., 1998 ; Chen et Kubo, 2018 ; Changeux et al., 2020 ; Lehrer & Rheinstein, 2020 ; Rizzo, 2020; Stokes et al., 2020]. Bien que de plus en plus d'informations deviennent régulièrement disponibles sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les activités anthelminthiques, antivirales, antipaludiques, antimétaboliques et anticancéreuses de l'ivermectine, des mécanismes supplémentaires sont envisagés mais doivent encore être définitivement établis [Laing et al., 2017; Martin et al., 2021]. Une hypothèse séduisante soutenue par des découvertes récentes souligne le rôle des interactions entre les récepteurs nicotiques et l'ivermectine [Krause et al., 1998 ; Changeux et al., 2020] pour cibler le SARS-CoV-2. des mécanismes supplémentaires sont envisagés mais doivent encore être définitivement établis [Laing et al., 2017 ; Martin et al., 2021]. Une hypothèse séduisante soutenue par des découvertes récentes souligne le rôle des interactions entre les récepteurs nicotiques et l'ivermectine [Krause et al., 1998 ; Changeux et al., 2020] pour cibler le SARS-CoV-2. des mécanismes supplémentaires sont envisagés mais doivent encore être définitivement établis [Laing et al., 2017 ; Martin et al., 2021]. Une hypothèse séduisante soutenue par des découvertes récentes souligne le rôle des interactions entre les récepteurs nicotiques et l'ivermectine [Krause et al., 1998 ; Changeux et al., 2020] pour cibler le SARS-CoV-2.

Des opinions contradictoires ont été exprimées concernant les critères de sélection de la dose optimale, du schéma thérapeutique ou des taux sanguins pertinents d'ivermectine en tant que médicament anti-COVID-19 putatif chez l'homme, qu'il soit proposé comme outil thérapeutique curatif ou prophylactique [Camprubí et al. , 2020 ; Hellwig et Mai, 2020 ; Peña-Silva et al., 2020 ; Schmith et al., 2020 ; Martin et al., 2021]. Bien qu'un consensus soit le bienvenu, si et chaque fois que possible, les informations disponibles ne mettent en évidence aucune différence cliniquement pertinente du profil de sécurité de l'ivermectine selon le schéma thérapeutique testé.

Au fil des années, l'ivermectine a été, et est toujours, principalement administrée par voie orale. parcours [Campbell, 1991; Renard, 2006 ; González et al., 2012] ou la voie topique [Dourmishev et al., 2005 ; Zargari et al., 2016]. D'autres voies d'administration comprennent la voie sous-cutanée [Marty et al., 2005 ; Pacanowski et al., 2005 ; Turner et al., 2005 ; Leung et al., 2008 ; Fusco et al., 2010], notamment chez les bovins, et beaucoup moins souvent par voie rectale chez l'homme [Tarr et al., 2003 ; Fusco et al., 2010 ; Bogoch et al., 2015] ou la voie intraveineuse en médecine vétérinaire investigatrice [Van Amstel et al., 2008 ; Gokbulut et al., 2010].

En règle générale, l'ivermectine est administrée en une dose unique de 150 à 200 µg/kg pour le traitement de diverses maladies parasitaires. Le dosage peut être répété une ou deux fois après quelques jours, ou 3 à 6 mois après la dernière dose orale. Le Center for Disease Control (Atlanta, GA) recommande une dose orale de 150 µg/kg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 22 et 29 chez les patients atteints de gale croûteuse [CDC, 2019]. Un certain nombre d'études humaines et d'essais cliniques randomisés ont été menés ou sont en cours pour évaluer l'activité prophylactique ou curative de l'ivermectine dans le COVID-19 (pour des informations détaillées et mises à jour, accédez à <https://ivmmeta.com>). Dans la plupart des cas, la dose testée variait entre 0,2 mg/kg pendant 1 jour et 0,6 mg/kg pendant 5 jours [Kumaraswami et al., 1988 ; Renard, 2006 ; Gonzalez et al., 2012 ; Navarro et al., 2020 ; Cepelowicz-Rajter et al., 2021 ; Colline, 2021]. L'innocuité d'administrations orales quotidiennes répétées jusqu'à 100 µg/kg d'ivermectine pendant 28 jours est en cours d'évaluation par une étude randomisée et contrôlée chez des volontaires humains. À la fin de cette étude, aucun problème de sécurité n'a émergé [MedinCell SA, résultats non publiés].

Chez les humains, les demi-vies d'élimination rapportées de l'ivermectine variaient entre 12 h et 35 h [US FDA, 1996; González-Canga et al., 2008 ; JECFA, 2016]. Le fait que la biodisponibilité orale de l'ivermectine soit 2,6 fois plus élevée chez les êtres humains nourris que non nourris [Guzzo et al., 2002] a conduit à des recommandations formelles pour l'administration de l'ivermectine. Cependant, les données cliniques concernant un effet alimentaire sur la pharmacocinétique de l'ivermectine sont rares. Des études récentes sur l'homme n'ont trouvé qu'un effet alimentaire minime [Miyajima et al., 2016], voire aucun (Duthaler et al., 2020).

L'ivermectine subit une biotransformation limitée de sorte que la majeure partie d'une dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les fèces (de 98 % à 99,5 % chez la plupart des espèces animales). Le CYP3A4 est le principal isoforme du CYP450 impliqué dans la biotransformation de l'ivermectine, suivi du CYP2D6 et du CYP2E1 dans une bien moindre mesure [Zeng et al., 1999].

Aucun effet inhibiteur de l'ivermectine sur les activités de métabolisation du CYP450 n'a été mis en évidence in vitro à des concentrations cliniquement pertinentes. Les dérivés hydroxylés et déméthylés représentent la majorité des métabolites identifiés de l'ivermectine. Trois métabolites de l'ivermectine (M1, M3 et M6) sur les 13 métabolites précédemment identifiés après incubation de l'ivermectine avec des microsomes hépatiques humains ont été détectés dans le sang de volontaires sains humains après une dose orale [Tiphara et al., 2021]. Ces résultats très récemment publiés doivent être confirmés et le rôle éventuel de ces métabolites dans l'activité et la sécurité de l'ivermectine doit être étudié plus avant.

Deux caractéristiques majeures de la disposition de l'ivermectine chez les mammifères, y compris l'homme, sont le rôle des transporteurs de médicaments ABC dans l'intestin et la barrière hémato-encéphalique. Les deux caractéristiques et leur pertinence pour l'analyse de l'innocuité de l'ivermectine sont discutées plus loin dans ce rapport.

III. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX CONSTATS DE TOXICITÉ NON CLINIQUE

La majorité des résultats de toxicité précliniques sur l'ivermectine accessibles au public se trouvent dans un livre multi-auteurs édité par Campbell [1989]. La documentation NDA élaborée par Merck Research Laboratories [US FDA, 1996] et l'évaluation récemment révisée de l'ivermectine en tant que résidu de médicament vétérinaire dans les aliments [JECFA, 2016] sont d'autres sources d'informations non cliniques détaillées sur l'ivermectine.

- Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë (dose unique) ont été menées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe. Dose létale rapportée 50 % (LD₅₀) les valeurs sont présentées dans le tableau I.

La toxicité aiguë de l'ivermectine chez les rongeurs s'est manifestée par un ptosis, une bradypnée, une ataxie, des tremblements et une perte du réflexe de redressement. Ces manifestations cliniques ont été attribuées à un effet direct de l'ivermectine sur le système nerveux central. Les rats nouveau-nés se sont avérés plus gravement touchés que les jeunes adultes et cela a été prétendu refléter l'achèvement post-natal de la barrière hémato-encéphalique chez cette espèce.

Chez les chiens Beagle, la mydriase était l'indicateur de toxicité le plus sensible. Les décès ont été précédés d'un état comateux. Chez les singes rhésus, l'indicateur de toxicité le plus sensible était les vomissements. Aucun tremblement ou convulsion ne s'est produit. Aucune courbe dose-réponse abrupte n'a été notée chez les singes contrairement aux rats.

ROUTE	ESPÈCE	LD ₅₀ (mg/kg)
Oral	Souris	25
	Les rats	50 (adultes) 2-3 (1-2 jours)
	Chiens	80
	Singes	> 24
Intrapéritonéale	Souris	30
	Les rats	55
Dermique	Les rats	> 660
	Lapins	406

Tableau I . DL signalées₅₀ valeurs chez les rongeurs, les chiens, les singes et les lapins [Campbell, 1989]

- Toxicité à doses répétées

La toxicité à doses répétées de l'ivermectine a été évaluée dans une étude orale de 3 mois chez la souris, une étude cutanée de 4 semaines et des études orales de 3 et 6 mois chez des rats Sprague Dawley, dans des études orales de 3 et 9 mois chez des chiens Beagle, une étude cutanée de 2 semaines et une étude orale de 2 semaines, 3- et des études cutanées de 6 mois chez des cochons nains, et enfin une étude orale de 2 semaines chez des singes rhésus [Campbell, 1989; JECFA, 2016]. Les NOAEL estimées sont présentées dans le tableau III.

ESPÈCE	TRAITEMENT DURÉE	ROUTE	NIVEAUX DE DOSE (mg/kg/jour)	NOAEL* (mg/kg/jour)
<i>Souris</i>	13 semaines	Dermique	0, 1, 3 et 10	dix
<i>Rat</i>	4 semaines	Dermique	0 et 20	20
	13 semaines	Oral	0, 0.1, 0.3, 1.0 et 3.0	3
	13 semaines	Oral	0, 1, 3, 9 et 12	1
	14 semaines	Oral	0, 0,4, 0,8 et 1,6	0,4
	27 semaines	Oral	0, 0.1, 1, 3 et 12	0,1
<i>Chien</i>	13 semaines	Oral	0, 0,1, 0,25, 0,5 et 1,5	0,5
	14 semaines	Oral	0, 0,5, 1 et 2	0,5
	39 semaines	Oral	0, 0,1, 0,5 et 1,5	0,5
<i>Minicochon</i>	2 semaines	Dermique	0, 1,6, 3,3 et 13	13
	13 semaines	Dermique	0, 2, 6 et 20	20
	39 semaines	Dermique	0, 2, 6 et 20	20
<i>Singe</i>	2 semaines	Oral	0, 0,3, 0,6 et 1,2	1.2

Tableau II . Valeurs NOAEL dans les études de toxicité à doses répétées d'ivermectine [Campbell, 1989]
 (*) NOAEL = niveau sans effet nocif observé

Chez les rats traités par voie orale avec 1, 3, 9 ou 12 mg/kg/jour d'ivermectine pendant 13 semaines, une mortalité a été notée à une dose ≥ 9 mg/kg/jour. Chez les rats traités par voie orale avec 1, 3 ou 12 mg/kg pendant 27 semaines, la mort précédée de manifestations neurotoxiques n'a été observée que chez les animaux ayant reçu la dose quotidienne la plus élevée. Dans les deux cas, la mortalité a été notée principalement chez les femmes et au cours des deux premières semaines de traitement. Aucune toxicité n'a été notée chez les rats traités par voie cutanée avec 20 mg/kg/jour d'ivermectine pendant 4 semaines

Des chiens Beagle traités avec 0,1, 0,25, 0,5 ou 1,5 mg/kg/jour d'ivermectine par gavage oral pendant 14 semaines ont développé une salivation excessive et une diminution du poids corporel à

la dose la plus élevée uniquement, et aucun autre effet indésirable significatif n'a été noté. Au cours d'une autre étude chez des chiens Beagle traités par voie orale avec 0,5, 1 ou 2 mg/kg/jour pendant 14 semaines, 4 des 8 chiens du groupe à dose élevée ont dû être euthanasiés en raison d'une neurotoxicité et d'un mauvais état de santé. En revanche, les chiens Beagle ayant reçu 0,1, 0,5 ou 1,5 mg/kg/jour d'ivermectine par voie orale pendant 39 semaines n'ont présenté ni mortalité ni effets indésirables marqués.

Les singes rhésus n'ont pas présenté d'effets indésirables après 2 semaines d'administration quotidienne d'ivermectine. Le NOEL (No Observed Effect Level) a été déterminé comme étant la dose la plus élevée testée (1,2 mg/kg/jour).

Enfin, aucun effet toxique remarquable n'a été noté chez les souris ou les mini-porcs traités quotidiennement par voie cutanée avec jusqu'à 13 et 20 mg/kg/jour d'ivermectine, respectivement (pendant 13 semaines chez les souris et jusqu'à 39 semaines chez les mini-porcs).

- Génotoxicité

L'ivermectine s'est avérée négative dans une batterie de tests de génotoxicité effectués avant à la première approbation [Campbell, 1989], y compris :

- le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames historique) utilisant *Salmonelle typhimure* souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100

- le test de mutation génique de cellules de mammifères utilisant la cellule de lymphome de souris ligne L5178Y

- le test de synthèse non programmée d'ADN dans les fibroblastes humains

- le test du micronoyau chez le rat *in vivo*.

Il est à noter que cette batterie comprenait tous les tests requis par les directives mises en œuvre, en particulier la directive S2R1 de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH, 2012].

Par souci d'exhaustivité, il convient de mentionner que deux universitaires des institutions d'Amérique latine ont publié des résultats positifs concernant le potentiel de génotoxicité et de mutagénicité de l'ivermectine soit *in vitro* soit après une seule administration sous-cutanée de 1 mg/kg d'ivermectine à des rats [Molinari et al., 2009; Moreira et al., 2014 ; Cordeiro et al., 2018]. Il est juste de souligner qu'aucun de ces résultats n'a été généré à l'aide de tests entièrement validés en interne ou d'analyses menées dans le strict

respect des règles des Bonnes Pratiques de Laboratoire. Aucun résultat de confirmation n'a apparemment été reproduit jusqu'à présent.

- Cancérogénicité

Le potentiel de cancérogénicité de l'ivermectine a été testé dans des essais biologiques conventionnels de 2 ans [Campbell, 1989]. Des rats Wistar ont reçu quotidiennement 0, 1, 3 ou 9 mg/kg d'ivermectine par gavage oral. Aucune tumeur liée au médicament n'a été notée chez les femelles jusqu'à la dose la plus élevée et aucune chez les mâles à ≤ 3 mg/kg/jour. Le multiple de l'exposition humaine à une dose orale de 3 mg/kg/jour chez les rats mâles chez lesquels aucun signe néoplasique significatif lié au traitement n'a été noté était ≈ 600 . Le multiple de l'exposition humaine à la dose de 9 mg/kg/jour chez les rats femelles, chez qui aucun signe néoplasique significatif lié au traitement n'a été noté, était ≈ 2000 .

Des souris CD-1 ont reçu une crème d'ivermectine à 0, 0,1, 0,3 et 1 % par voie topique. Des découvertes histologiques non néoplasiques ont été notées dans la peau et les organes lymphoïdes traités. Ceux-ci étaient probablement liés au véhicule, mais une relation avec l'article de test ne pouvait pas être exclue.

- Toxicité pour le développement et la reproduction

L'ivermectine s'est avérée tératogène chez la souris, le rat et le lapin lorsqu'elle est administrée à des doses répétées de 0,2, 8,1 et 4,5 fois la dose humaine maximale recommandée, respectivement [Campbell, 1989]. La tératogénicité a été caractérisée chez les 3 espèces animales testées. Sur la base de ces résultats non cliniques, l'ivermectine a été initialement classée comme un tératogène humain possible.

Comme discuté plus loin dans cette revue, l'expérience médicale accumulée jusqu'à présent suite à l'administration accidentelle ou intentionnelle d'ivermectine à des femmes enceintes a conduit de nombreuses autorités réglementaires et experts médicaux à rompre avec les contre-indications catégoriques précoces.

Plusieurs études multigénérationnelles ont été menées. Chez les rats, une toxicité marquée chez les parents et la progéniture a été observée, mais aucune tératogénicité [Lankas et al., 1989]. On a émis l'hypothèse que le rôle de la barrière hémato-encéphalique immature chez les ratons était impliqué. En revanche, aucune toxicité sur la reproduction n'a été notée chez les chiens traités avec 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par mois pendant 8 mois et accouplés avec des chiennes non traitées [JECFA, 2016].

- Pharmacologie générale et de sécurité

Lorsque l'ivermectine a été approuvée comme médicament humain pour la toute première fois en 1987, la pharmacologie générale, précurseur de la pharmacologie de sécurité, était "facultative" et non réglementée par des directives formelles comme l'est aujourd'hui la pharmacologie de sécurité. Par conséquent, peu d'informations sont disponibles pour documenter le profil pharmacologique d'innocuité de l'ivermectine, comme brièvement examiné ci-dessous.

- *Système cardiovasculaire*

Aucune anomalie à l'ECG n'a été observée chez les chiens traités par voie orale avec jusqu'à 1,5 mg/kg/jour d'ivermectine pendant 39 semaines. Une hypotension marquée au cours des études de toxicité non cliniques n'a été notée que chez les animaux moribonds traités à l'ivermectine.

Chez 32 hommes libériens âgés, traités à l'ivermectine, l'enregistrement ECG a été effectué deux fois par jour avant le traitement et à cinq reprises après le traitement. Vingt sujets présentaient des anomalies à l'électrocardiogramme avant le traitement. Ni changements significatifs ni nouvelles anomalies n'ont été observés [Dukuly et al., 1990].

- *Respiration*

Des troubles respiratoires n'ont été notés que chez les animaux moribonds recevant l'ivermectine. Aucun effet direct de l'ivermectine sur les voies respiratoires n'a apparemment été mis en évidence ou suggéré.

- *Système nerveux*

Les effets neurotoxiques étaient les manifestations indésirables les plus fréquemment enregistrées lors des études précliniques de l'ivermectine comme déjà mentionné.

Une équipe de recherche serbe a mené des études pharmacologiques pour approfondir caractériser les effets centraux et périphériques de l'ivermectine chez le rat. Bien qu'une seule injection intraveineuse lente de 2,5, 5,0 ou 7,5 mg/kg n'ait induit aucune dépression visible du SNC, une somnolence et un échelonnement ont été notés pendant 10 à 40 min après une dose de 10 mg/kg d'ivermectine, et une dépression profonde du SNC entraînant la mort de la moitié des animaux traités avec 15 mg/kg. Il a été démontré que l'ivermectine potentialise le temps de sommeil induit par le thiopental, et cet effet a été antagonisé par un prétraitement avec du flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines, en accord avec les propriétés GABAergiques

de l'ivermectine [Trailoić & Nedeljković, 2011]. De plus, les convulsions induites par la lidocaïne et la strychnine ont été antagonisées par l'ivermectine : l'anticonvulsif ED₅₀ d'ivermectine pour les convulsions induites par la lidocaïne était de 2,44 mg/kg par voie orale, alors qu'elle était plus élevée (4,25 mg/kg) pour les convulsions induites par la strychnine [Trailoić & Varagić, 2007]. Dans les deux situations, les doses anticonvulsives étaient significativement inférieures à la DL calculée pour l'ivermectine₅₀ (18,2 mg/kg). De plus, le flumazénil a antagonisé les effets de l'ivermectine uniquement contre les convulsions induites par la lidocaïne, ce qui suggère que l'ivermectine produit de multiples effets inhibiteurs dans le SNC des mammifères via des mécanismes sensibles au GABA et insensibles au GABA.

- Tolérance locale

La crème d'ivermectine à 1 % s'est avérée irritante pour la peau, mais pas pour les yeux des lapins.

- Immunotoxicité et sécurité immunitaire

L'ivermectine a été approuvée pour un usage humain des années avant que les premières lignes directrices relatives à l'évaluation de l'immunotoxicité ne soient publiées par EM(E)A (2000), la FDA américaine (2002) et l'ICH (2005). Aucune évaluation approfondie de la sécurité immunitaire de l'ivermectine n'a jusqu'à présent été réalisée à l'aide de méthodes de pointe conformes aux stratégies, recommandations ou exigences réglementaires actuelles. Comme résumé ci-dessous, les résultats de plusieurs études, même si leur portée était fragmentaire, ne permettent pas de considérer l'ivermectine comme un immunotoxique ou un immunomodulateur potentiellement utile.

Un des premiers exemples d'études d'immunotoxicité généralement menées à la fin de le dernier millénaire est l'évaluation des effets de l'ivermectine sur les réponses anticorps T-dépendantes et Tin-dépendantes chez des souris CD-1 mâles injectées une seule fois par voie sous-cutanée avec 0,2 ou 20 mg/kg d'ivermectine [Blakley & Rousseaux, 1991]. Une amélioration statistiquement significative de la réponse anticorps T-dépendante a été mise en évidence. Par la suite, Sajid et al. [2007] ont traité un total de 100 lapins avec 200, 400 ou 600 µg/kg d'ivermectine selon des schémas variés. Les bras humoraux et cellulaires de l'immunité ont été testés *in vivo* à l'aide d'un panel d'antigènes de référence couramment utilisés il y a plusieurs décennies. Lorsque des résultats significatifs "d'amélioration de l'immunité" ont été notés, la dose la plus élevée d'ivermectine était le plus souvent impliquée. Un troisième exemple utilisant un modèle beaucoup moins conventionnel a été publié par Stankiewicz et al. [1995]. Dix agneaux de 6 mois prétraités à l'ivermectine et

un jour plus tard injectés d'érythrocytes humains et d'ovalbumine ont été comparés à 10 agneaux non prétraités. Les lymphocytes cultivés des animaux traités comparés aux lymphocytes des agneaux témoins ont eu des réponses blastogènes similaires à la concanavaline A ou à la phytohémagglutinine. Des réponses d'anticorps similaires à l'ovalbumine ont été observées dans les deux groupes.

Des études expérimentales utilisant des modèles animaux de maladies parasitaires ont été utilisées pour évaluer l'influence de l'ivermectine, le cas échéant, sur la réponse immunitaire. Un exemple typique concerne les effets de l'ivermectine sous-cutanée sur la réponse immunitaire spécifique des lapins infestés d'acariens (*Psoroptes cunicules*) et des rats infestés de poux (*Polyplax spinuleux*). Les résultats chez les lapins pourraient suggérer des réponses immunitaires améliorées après l'ivermectine, contrairement aux résultats négatifs chez les rats. Les auteurs ont conclu que l'ivermectine n'avait aucun effet direct sur les réponses immunitaires et que les découvertes chez les lapins infestés d'acariens étaient les conséquences de la libération massive d'antigènes associée à la mort synchrone des acariens [Uhlir & Volf, 1992].

Une autre question importante et en suspens est de savoir si l'ivermectine exerce des propriétés anti-inflammatoires significatives. Des niveaux diminués ou augmentés de cytokines pro-inflammatoires ont été rapportés après un traitement à l'ivermectine chez des rongeurs normaux ou quelques êtres humains atteints de diverses maladies parasitaires. Un examen détaillé de ces résultats dépasse le cadre de cet examen. Un effet protecteur significatif de l'ivermectine dans les syndromes aigus de libération de cytokines ("tempêtes de cytokines") est hautement improbable. Des propriétés anti-inflammatoires ont été mises en évidence dans un modèle murin de dermatite atopique [Ventre et al., 2017]. En effet, l'ivermectine topique a amélioré l'inflammation cutanée allergique en réduisant l'activation des cellules T spécifiques de l'allergène et la production de cytokines inflammatoires.

- Mécanismes de la toxicité de l'ivermectine

Comme mentionné précédemment, tous les modes d'action pharmacologiques de l'ivermectine ne sont pas encore totalement élucidés et certains restent putatifs. Vous trouverez ci-dessous un bref résumé des connaissances actuelles pour aider les non-spécialistes à comprendre ce qui est en jeu.

- *Rôle des récepteurs*

Une variété de récepteurs tels que les canaux chlorure sensibles et insensibles au GABA, les récepteurs nicotiques, les récepteurs Cys-loop, les récepteurs P2X et les récepteurs farnésoides X ont été démontrés ou suggérés comme étant impliqués [Bortolato et al., 2013; Laing

et al., 2017 ; Chen et Kubo, 2018 ; Changeux et al., 2020 ; Martin et al., 2021]. La pertinence respective de ces mécanismes possibles ou supposés n'est pas entièrement comprise, ce qui est illustré par de nombreux travaux et essais cliniques tentant de repositionner l'ivermectine au-delà des indications antiparasitaires approuvées, notamment les indications anti-inflammatoires, antivirales, immunomodulatrices ou anticancéreuses [Juarez et al. , 2018 ; Martin et al., 2021]. Cela devrait plaider pour éviter les affirmations prématurées concernant le schéma posologique "optimal", la durée du traitement à l'ivermectine ou les "taux de médicaments thérapeutiques" car ils peuvent s'avérer erronés, en particulier lorsque l'on considère des indications médicales non parasitaires.

D'un point de vue toxicologique, la neurotoxicité a été le principal problème de sécurité au fil des ans. Aujourd'hui, il est bien établi que les complications neurologiques sont généralement légères à modérées et peu fréquentes chez les patients humains traités à l'ivermectine, à condition qu'ils n'aient pas d'infestation parasitaire sous-jacente ou de maladie manifeste [Chandler, 2019 ; Makenga-Bof et al., 2019]. La neurotoxicité induite par l'ivermectine a longtemps été liée aux canaux chlorure GABA-dépendants [Campbell, 1998]. Aucune avancée significative n'a apparemment été réalisée depuis lors dans notre compréhension de la neurotoxicité de l'ivermectine.

- *Rôle des transporteurs de médicaments*

Au tournant du siècle dernier, il est devenu évident que les transporteurs de drogue sont facteurs importants à prendre en compte dans la disposition, les effets pharmacologiques et la toxicité des médicaments. En effet, ils interviennent dans l'absorption des médicaments dans les cellules et exportent les médicaments hors des cellules. Tous les transporteurs ont un profil d'expression spécifique dans les tissus. Ceux exprimés dans l'intestin grêle, le foie et les reins peuvent être très importants pour l'élimination des médicaments et les interactions médicamenteuses, tandis que ceux exprimés dans la barrière hémato-encéphalique et la barrière materno-fœtale peuvent protéger les tissus sensibles des composés toxiques [Daneman & Prat , 2015 ; Mahringer et Fricker, 2016 ; Lund et al., 2017 ; Mayhan & Arrick, 2017].

L'une d'entre elles, la P-glycoprotéine (P-gp) est une protéine transmembranaire de la so- appelée superfamille ABC codée par le gène MDR1. La P-gp joue souvent un rôle notable dans l'efflux hors des cellules de médicaments, y compris l'ivermectine. La P-gp se trouve dans les entérocytes, les cellules endothéliales capillaires qui forment la barrière hémato-encéphalique et le placenta. En l'absence de P-gp, l'ivermectine peut être mieux absorbée par le tractus gastro-intestinal et diffuser librement dans le système nerveux central [Didier & Loor, 1996]. les animaux déficients en P-gp tels que la souris MDR1a-/- [Schinkel et al., 1996 ; Geyer et al., 2009] et certaines races canines telles que les Collies et les Australiens, les Anglais et les Allemands blancs

les bergers, par exemple, sont très sensibles au potentiel neurotoxique de l'ivermectine [Mealey et al., 2001; 2002]. Il est à noter que les chiens utilisés dans presque toutes les études de toxicité réglementaire, à savoir les Beagles, ne portent pas cette délétion. Une prédisposition pharmacogénétique similaire n'a jusqu'à présent été détectée qu'une seule fois chez l'homme, à savoir un garçon de 13 ans qui a récupéré après une phase neurotoxique aiguë [Baudou et al., 2020]. Enfin, le fait que les mutations du gène MDR1 soient plus souvent observées avec des médicaments dont la principale voie de biotransformation est le CYP3A4 doit être pris en compte avec l'ivermectine. Cependant, comme déjà mentionné, moins de 2% d'une dose orale d'ivermectine sont biotransformés par le système CYP450 de sorte qu'environ 98% sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces, ce qui ne peut plaider pour un rôle contributif de ce mécanisme.

Malgré l'énorme quantité de données scientifiques accumulées au cours des 2 dernières décennies, leur pertinence clinique pour les sujets humains traités à l'ivermectine reste incertaine. Grâce aux formidables avancées des techniques biomoléculaires, une collection impressionnante de détails structuraux ainsi que des résultats *in vitro* ou *in silico* est disponible. Cependant, la question de savoir si des changements reflétant une mutation spontanée et/ou l'influence d'un produit chimique peuvent prédire de manière fiable la survenue de conséquences indésirables cliniquement significatives est hors de portée pour le moment. Il convient de noter que les données humaines actuellement disponibles n'apportent aucun soutien clair à un impact notable de l'ivermectine.

- Rôle de la barrière hémato-encéphalique

Les transporteurs de médicaments sont présents dans les cellules endothéliales capillaires et constituent la soi-disant barrière hémato-encéphalique. La plupart, sinon la totalité, de ce qui est décrit dans la section précédente s'applique à la barrière hémato-encéphalique. En raison de la neurotoxicité des pesticides à base d'ivermectine [Yung, 2012 ; El Saber et al., 2020 ; Gueniche et al., 2020], famille chimique à laquelle appartient l'ivermectine, il était logique d'accorder une grande attention à l'implication de la barrière hémato-encéphalique [Edwards, 2003 ; Lacher et al., 2015 ; Chedik et coll., 2017]. La plus grande toxicité de l'ivermectine se manifestant par des effets neurotoxiques graves et la mort chez les rats immatures et les souris CF-1 a été associée de manière convaincante à des niveaux minimaux de P-gp dans le cerveau et le jéjunum [JECFA, 2016], ce qui démontre au moins son rôle protecteur. En effet, contrairement aux rats [Lankas et al., 1989], aucune toxicité marquée ni aucun effet neurotoxique n'ont été mis en évidence dans les études à doses répétées d'ivermectine chez le chien et le singe, y compris les études multigénérationnelles. Fait intéressant, la barrière hémato-encéphalique est connue pour être mature chez les chiens, les singes et les humains nouveau-nés [JECFA, 2016]. Aucune étude expérimentale n'a apparemment été menée à ce jour pour

démontrer dans des conditions cliniquement pertinentes que les animaux vieillissants sont plus sensibles à l'ivermectine. Comme résumé plus loin dans ce rapport, l'affirmation selon laquelle les personnes âgées courent un plus grand risque d'effets neurotoxiques directement causés par l'ivermectine n'est pas étayée par les données cliniques disponibles.

IV. EFFETS INDÉSIRABLES HUMAINS ET EXPOSITION À L'IVERMECTINE

Depuis les années 1980, l'ivermectine est utilisée dans le monde entier pour le traitement des maladies parasitaires, d'abord chez les animaux puis chez l'homme. Bien qu'une estimation précise ne soit probablement pas réalisable, le consensus est que des centaines de millions d'êtres humains ont déjà reçu de l'ivermectine à titre prophylactique ou curatif [Thylefors, 2008]. Le nombre total de doses distribuées au cours des 30 dernières années a même été revendiqué comme égal au tiers de la population humaine mondiale actuelle [Chaccour, 2020].

- Événements indésirables dans les essais cliniques et suite à la prescription médicale d'ivermectine

Un grand nombre de rapports cliniques et d'articles de synthèse décrivant des événements indésirables au cours d'un essai clinique ou après une prescription médicale d'ivermectine ont été publiés au cours des 3 dernières décennies.

En règle générale, les effets indésirables légers à modérés de l'ivermectine consistent en diarrhée, nausées, douleurs abdominales, picotements, sensation de brûlure, fièvre, fatigue, maux de tête et somnolence [Addiss et al., 1991; Aziz et al., 1982; De Sole et al., 1989; Whitworth et al., 1991; Burham et al., 1993; Kamgno et al., 2004; Kircik et al., 2016; Budge et al., 2018; Shouman et al., 2020]. Ils sont le plus souvent peu fréquents (généralement enregistrés chez moins de 5% des êtres humains traités à l'ivermectine soit en prophylaxie soit en curatif). Ils ne nécessitent généralement pas l'arrêt de l'ivermectine ou le retrait des volontaires des essais cliniques.

- *Décès*

En 1997, Barkwell et Shield ont signalé la mort de 15 personnes sur 47 résidents atteints de la gale dans un établissement de soins de longue durée après avoir été traité par des applications topiques des pesticides crotamiton et lindane, et 3 mois plus tard avec une dose orale unique de 150 à 200 µg/kg d'ivermectine. En comparant à plusieurs groupes de résidents d'un même établissement non traités par l'ivermectine, les auteurs ont affirmé avoir trouvé une différence statistique hautement significative. Bien qu'ils n'aient décrit aucune séquence spécifique d'événements conduisant au décès, ils ont conclu que l'ivermectine était l'agent causal.

Cette correspondance d'une page au Lancet a déclenché un long débat. Peu de temps après, Diazgranados et Costa (1997) ont rapporté leur propre expérience selon laquelle aucune surmortalité n'a été trouvée dans une cohorte de patients colombiens atteints de gale malgré des administrations répétées d'ivermectine pendant des mois, voire des années. Par la suite, aucun excès statistiquement significatif de mortalité chez les patients papouan-néoguinéens atteints de gale n'a été trouvé en comparant les patients traités par diéthylcarbamazine associée ou non à l'ivermectine [Alexander et al., 1998].

Fait remarquable, Barkwell et Shield (1997) n'ont fait référence à aucune informations disponibles à ce moment-là. Parmi les 50 929 personnes d'Afrique de l'Ouest traitées à l'ivermectine, aucune n'est décédée au cours de la période de 72 heures suivant le traitement [De Sole et al., 1989]. Une patiente de 38 ans en mauvais état de santé est décédée au jour 10 après l'ivermectine mais une comorbidité parasitaire préexistante a été considérée comme impliquée. L'ivermectine a également été administrée en une dose orale unique de 150 µg/kg deux fois à un an d'intervalle à 14 000 travailleurs d'une plantation de caoutchouc au Libéria. L'observance du traitement était de 97 %. Aucun décès ni effet indésirable grave n'a été rapporté et 0,5 % des sujets humains traités ont développé des effets indésirables modérés [Pacqué et al., 1990].

Plus récemment, aucun décès attribuable au traitement à l'ivermectine n'a été enregistré chez des patients atteints d'onchocercose au cours d'un essai contrôlé randomisé de 3 ans mené au Cameroun. Au total, 7237 traitements ont été administrés, dont 2808 doses de placebo ; 2226 doses d'ivermectine à 150 µg/kg, 475 doses à 400 µg/kg et 1728 doses à 800 µg/kg [Gardon et al., 2002]. Enfin, Kinyanjui et al. (2018) ont revisité les résultats de Barkwell et Shield en utilisant un nouveau modèle cadre de la gale et une approche bayésienne. Ils ont conclu qu'il n'y avait aucune preuve statistique d'un excès de décès.

Sur la base de toutes les données présentées ci-dessus, l'auteur de ce rapport estime qu'il est juste de dire que l'ivermectine n'a pas directement induit un excès de décès dans les groupes de sujets humains traités. Les déclarations, passées ou présentes, selon lesquelles l'ivermectine peut tuer des patients, sont donc considérées comme trompeuses car elles ne tiennent pas compte de toutes les informations médicales accumulées au cours des dernières décennies.

- Événements indésirables répertoriés par principal organe ou système affecté

Événements indésirables neurologiques

Les manifestations neurologiques centrales et périphériques au cours du traitement par l'ivermectine sont les événements indésirables les plus fréquents. Picotements, maux de tête, étourdissements, somnolence et

les tremblements sont les événements indésirables légers à modérés les plus courants associés à l'administration d'ivermectine.

oDes convulsions ont été signalées parmi les événements neurologiques graves associés aux traitements à l'ivermectine. En fait, l'ivermectine s'est avérée exercer des effets anticonvulsivants dans quelques modèles animaux. Plus important encore, une diminution progressive de l'incidence des convulsions a été rapportée dans les populations touchées par l'onchocercose après le début du traitement à l'ivermectine [Kipp et al., 1992 ; Fodjo et al., 2018].

oL'encéphalopathie à part entière est la maladie neurologique la plus grave complication du traitement à l'ivermectine. En raison de sa gravité, il a suscité de nombreuses inquiétudes concernant la sécurité de l'ivermectine. Bien que le mécanisme en cause ne soit pas entièrement élucidé, il est largement admis aujourd'hui que les encéphalopathies associées au traitement par l'ivermectine sont le plus souvent observées chez les patients atteints d'onchocercose ou de filariose à Loa Loa, de sorte que le risque d'encéphalopathie sévère directement liée à l'ivermectine chez les patients sans aucune de ces pathologies les conditions sont susceptibles d'être très petites [Dukuly et al., 1990; Boussinesq et al., 1998 ; Gardon et al., 2003 ; Twum-Danso, 2003a; 2003b ; Kamgno et al., 2008 ; Chandler, 2018 ; Chesnais et al., 2020]. Même s'il est très faible, ce risque ne permet cependant pas d'exclure la possibilité pour l'ivermectine de provoquer une encéphalopathie après un schéma thérapeutique recommandé [Massi et al.,

Événements indésirables gastro-intestinaux

La diarrhée, les nausées et les douleurs abdominales sont les troubles gastro-intestinaux les plus fréquents. effets indésirables liés à l'administration d'ivermectine. Comme indiqué ci-dessus, ils sont généralement légers à modérés et observés chez quelques pour cent des sujets traités.

Aucun effet indésirable grave affectant le système gastro-intestinal n'a apparemment été attribué à l'ivermectine.

Effets indésirables dermatologiques

Une éruption cutanée à résolution rapide et des éruptions cutanées maculopapuleuses peuvent être observées après prise d'ivermectine. Des complications dermatologiques sévères, y compris la nécrose épidermique toxique (NET), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), l'éruption de type pemphigoïde bulleuse, la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et l'éruption médicamenteuse fixe ont été rapportées chez très peu de patients traités par ivermectine

[Mara et al., 2004 ; Nakamura et al., 2006 ; Fujimoto et al., 2014 ; Aroke et al., 2017 ; Kerneuzet et al., 2018 ; Ngwasiri et al., 2018].

Oshikoya et al. (2020) ont signalé 24 015 effets indésirables enregistrés par le Centre nigérian de pharmacovigilance entre 2004 et 2017. Parmi ceux-ci, 284 étaient des toxidermies graves. Les médicaments anti-VIH étaient la principale cause. L'ivermectine a été soupçonnée d'être impliquée dans un cas. Jusqu'à présent, aucune toxidermie n'a apparemment été décrite chez des patients traités en prophylaxie par l'ivermectine.

La réaction de Mazzotti est un événement indésirable modéré à grave caractérisé par une variété de symptômes dermatologiques, cardiovasculaires et systémiques, y compris fièvre, frissons, ganglions lymphatiques enflés et douloureux (lymphadénite), céphalées, myalgie, arthralgie, tachycardie, hypotension et/ou choc, troubles oculaires et manifestations cutanées. Ces derniers comprennent le prurit, les papules, l'œdème, la papule, les vésicules et les pustules ainsi que les squames, l'excoriation, l'érosion, l'ulcère et les croûtes. Elle a été principalement, voire uniquement décrite chez des patients après la première dose de diéthylcarbamate ou d'ivermectine pour traiter l'onchocercose [Awadzi & Gilles, 1992; Ito, 2013]. Les données disponibles donnent peu d'appui à une hypersensibilité médiée par le complément ou immédiate. La dégranulation des éosinophiles avec libération subséquente de médiateurs inflammatoires dans les tissus et le sang périphérique a été émise comme hypothèse [Ottesen, 1987]. Aucune toxicité directe du diéthylcarbamate ou de l'ivermectine n'est considérée comme impliquée, mais plutôt la destruction aiguë des microfilaires.

Les réactions de Mazzotti peuvent être graves. Sur la base d'observations purement cliniques, le diagnostic peut conduire à tort à suspecter une réaction anaphylactique ou pseudoallergique d'origine médicamenteuse, ou un collapsus cardiovasculaire peu après la première administration d'ivermectine. Le rôle causal direct de l'ivermectine est peu probable car les réactions de Mazzotti n'ont apparemment jamais été signalées chez les patients traités à l'ivermectine non suspectés d'onchocercose sous-jacente, tels que les patients COVID-19.

Événements indésirables cardiovasculaires

Les effets indésirables cardiovasculaires chez les sujets humains traités à l'ivermectine ont rarement été signalés. Des informations limitées sont disponibles sur la sécurité cardiovasculaire humaine de l'ivermectine. Trente-deux hommes libériens âgés ont été traités avec de l'ivermectine et des électrocardiogrammes (ECG) ont été effectués deux fois par jour avant le traitement et à cinq reprises après le traitement. Vingt sujets présentaient des anomalies à l'électrocardiogramme avant le traitement Non

des changements significatifs et aucune nouvelle anomalie n'ont été observés après l'administration d'ivermectine.

Comme mentionné ci-dessus, une hypotension brutale peut survenir dans la phase très précoce de traitement à l'ivermectine chez les patients atteints d'onchocercose [De Sole et al., 1989].

Événements indésirables hépatiques

L'ivermectine était soupçonnée d'être un hépatotoxique. En fait, cette affirmation reproduit dans plusieurs publications était basé sur quelques rapports de cas individuels [Sparsa, 2006; Veit et al., 2006 ; Hirota et al., 2011] où la relation causale avec le traitement à l'ivermectine n'a pas été établie de manière convaincante. La dernière mise à jour de LiverTox [2018], une base de données sur l'hépatotoxicité induite par les médicaments, n'a pas classé l'ivermectine comme un hépatotoxique connu, une conclusion récemment confirmée par les National Institutes of Health des États-Unis [NIH, 2021].

Hypersensibilité/allergie

"L'allergie médicamenteuse" est un domaine complexe et mal compris. Malgré les incertitudes qui subsistent, on peut estimer que les réactions d'hypersensibilité (un bien meilleur terme que l'allergie) à l'ivermectine sont très rares chez les patients traités. En effet, une éruption cutanée, un œdème de Quincke, un choc anaphylactique ou une dermatite de contact allergique ont été très rarement, voire jamais, enregistrés chez des sujets humains traités à l'ivermectine.

Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été enregistrée parmi 4 groupes de 50 patients libériens atteints d'onchocercose traités avec une dose orale de 0, 100, 150 ou 200 µg/kg d'ivermectine en une fois ou à 6,12 mois d'intervalle. Seules des réactions systémiques légères à modérées liées à l'onchocercose ont été notées [Greene et al., 1991]. Il a été suggéré qu'une réaction anaphylactoïde peut se produire à la suite de la destruction du parasite par l'ivermectine chez des patients pré-sensibilisés aux antigènes de l'onchocercose. En conséquence, de telles réactions systémiques ne devraient pas se développer chez des sujets humains sans maladie parasitaire en cours, tels que des sujets devant être traités de manière prophylactique avec de l'ivermectine contre le COVID-19.

Des réactions pseudo-grippales avec fièvre, frissons, douleurs articulaires, nausées, éruptions cutanées ont longtemps été rapportées peu de temps après la prise d'ivermectine. Ils ont généralement été légers à modérés. Pour concilier ces résultats cliniques avec les données selon lesquelles l'ivermectine peut diminuer les niveaux d'IL-1 et d'IL-6, il est tentant de supposer que ces réactions pseudo-grippales peuvent refléter la réaction inflammatoire due à la destruction des microfilaires d'*Onchocerca* induite par l'ivermectine.

Effets indésirables respiratoires

Aucun effet direct de l'ivermectine sur le système respiratoire n'a apparemment été rapporté jusqu'à présent.

Effets indésirables hématologiques et lymphoïdes

Des lymphadénopathies légères à modérées ont été rapportées, mais elles semblent être limitées aux patients atteints d'onchocercose (réaction de Mazzotti).

Des modifications incohérentes, légères à modérées et spontanément récidivantes des paramètres hématologiques et de la coagulation ont été rapportées, en particulier un allongement du temps de prothrombine sans saignement [Homeida et al., 1988; Pacque et al., 1989 ; Richards et al., 1989 ; Hay et Arnott, 1990 ; Whitworth et al., 1992].

Aucun effet indésirable hématologique sévère associé à l'ivermectine n'a apparemment été rapporté jusqu'à présent. Deux patients de sexe masculin ont développé des hématomes 4 semaines après avoir pris une dose unique de 150 µg/kg d'ivermectine qui ont récupéré spontanément en quelques jours [Homeida et al., 1988].

Effets indésirables ototoxiques

Dans leur récent examen de l'ototoxicité des traitements médicamenteux potentiels du COVID-19, Little et Cosetti [2021] ont confirmé la survenue d'acouphènes et de vertiges associés à la prise d'ivermectine. Cependant, ces effets indésirables étaient généralement légers à modérés et disparaissaient rapidement. Aucune ototoxicité directe et durable associée à l'ivermectine n'a apparemment jamais été décrite.

- **Intoxications aiguës et surdoses accidentelles**

Une prise suicidaire d'ivermectine a été signalée chez une femme de 19 ans atteinte de filariose Loa-Lao sévère. Elle a développé des nausées et des vomissements, ainsi que des manifestations neurologiques modérées, y compris l'ataxie, la mydriase réactive et l'hyperréflexie après peut-être ingérer 100 fois la dose thérapeutique recommandée (≈400 3 mg d'ivermectine comprimés). Elle a reçu un traitement de soutien conventionnel et a pu sortir de l'hôpital au jour 4 après l'ingestion [Djeunga et al., 2019].

Seuls très peu de cas de surdosage humain accidentel ont été signalés malgré la grande disponibilité de l'ivermectine en tant que médicament vétérinaire et humain [Hall et al., 1985; Graeme et al., 2000 ; Deraemecker et al., 2014 ; Goossens et al., 2014]. D'habitude,

des manifestations neurotoxiques modérées avec une récupération rapide après des mesures de soutien non spécifiques étaient le cours prédominant des événements. Aucun surdosage accidentel, y compris chez les nourrissons et les jeunes enfants, n'a eu d'issue létale.

Deux lignes de données sur l'ivermectine provenant de la pratique de la médecine vétérinaire méritent une attention particulière. Premièrement, des intoxications aiguës (souvent appelées « toxicose à l'ivermectine ») sont rapportées depuis longtemps chez le chien et le chat [Merola & Eubig, 2018]. On pense qu'elles sont souvent dues à l'administration par inadvertance d'une dose excessive par le propriétaire de l'animal même si une sensibilité exagérée des chiens et des chats à l'ivermectine peut également être en cause. Une telle sensibilité exagérée a été bien documentée chez les Collies et quelques races étroitement apparentées [Hopper et al., 2002]. Le gène de résistance multiple aux médicaments (MDR1) code pour la glycoprotéine P (P-gp), une grande protéine transmembranaire qui fait partie intégrante de la barrière hémato-encéphalique. Une mutation par délétion du gène MDR 1 s'est avérée associée à la sensibilité à l'ivermectine. Les animaux homozygotes pour cette mutation présentent le phénotype sensible à l'ivermectine. Entre un tiers et la moitié des colleys portaient le phénotype sensible à l'ivermectine [Mealey et al., 2001; 2002]. Une mutation similaire a été identifiée chez quelques chats [Mealey & Burk, 2015].

Pour une interprétation équilibrée de ces résultats, il convient de mentionner que des effets indésirables graves ont été décrits à plusieurs reprises chez des colleys ayant reçu une dose généralement sûre de plusieurs médicaments vétérinaires approuvés tels que la vincristine [Lind et al., 2013], l'apomorphine [Campbell et al., 2017], le lopéramide [Sartor et al., 2004] et l'acépromazine [Deshpande et al., 2016]. Une autre information intéressante tirée de la pratique de la médecine vétérinaire est l'efficacité démontrée des émulsions intralipidiques pour traiter la toxicose à l'ivermectine chez le chien [Fernandez et al., 2011], car il s'agit d'une mesure de soutien de plus en plus recommandée pour la gestion des intoxications humaines graves de causes variées.

La toxicité humaine aiguë des avermectines et des composés apparentés tels que l'abamectine, lorsqu'ils sont utilisés comme pesticides, est bien caractérisée. Les intoxications aiguës aux avermectines, bien que rares, peuvent être mortelles [Chung et al., 1999 ; Soyuncu et al., 2007 ; Sung et al., 2009 ; Bansod et al., 2013 ; El Saber et al., 2020]. Des modalités d'exposition nettement différentes entre les pesticides à base d'ivermectine et l'ivermectine - en tant que médicament antiparasitaire approuvé - peuvent raisonnablement être invoquées pour expliquer le meilleur profil d'innocuité de cette dernière.

V. FACTEURS DE RISQUE

- **Sécurité clinique de l'ivermectine chez les nourrissons et les enfants**

L'ivermectine s'est avérée nettement plus toxique chez les rats nourrissons que chez les jeunes adultes. La barrière hémato-encéphalique étant immature chez le rat nouveau-né depuis plusieurs semaines, l'hypothèse a été faite qu'un passage facilité de l'ivermectine dans le cerveau pourrait expliquer cette toxicité accrue [Lankas et al, 1988]. Bien que cette hypothèse ait été si souvent réitérée qu'elle pourrait être considérée comme une sorte de preuve scientifique, aucune sensibilité cliniquement prouvée des nourrissons et des enfants humains à l'ivermectine n'a été systématiquement rapportée.

La dernière révision de la liste modèle des médicaments essentiels publiée par l'Organisation mondiale de la santé inclut l'ivermectine orale pour les enfants [OMS, 2019]. Cependant, l'ivermectine est approuvée de manière très incohérente pour un usage thérapeutique chez les enfants de moins de 15 kg. Les résultats de plusieurs études hors AMM ont montré que l'ivermectine est probablement sûre et efficace chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez 18 enfants ayant reçu une seule dose de l'ivermectine pour traiter la gale [Del Mar Sáez de Ocariz, 2002]. Chosidow et Gendrel [2015] ont rapporté que 200 mg/kg d'ivermectine par voie orale deux fois à une semaine d'intervalle étaient efficaces chez la plupart des nourrissons pesant <15 kg et induisaient des effets indésirables peu fréquents et rares. Leurs résultats ont confirmé les découvertes antérieures de Becourt et al. [2013] chez 15 enfants. Lévy et al. [2020] ont recueilli les données médicales relatives à 170 enfants âgés de 1 à 64 mois (poids : 4-14,5 kg) traités pour la gale avec une dose moyenne de 223 µg/kg (et une seconde dose dans 89 % des cas). Des événements indésirables (dont aucun n'était grave) ont été signalés chez 7 enfants. Des résultats très similaires ont été rapportés à plusieurs reprises [Wilkins et al., 2018 ; Wimmersberger et al., 2018 ; Colebunders et al., 2019 ; Morris-Jones, 2020 ; Stander et al., 2020].

Enfin, les effets anticancéreux putatifs de l'ivermectine ont été testés pour des raisons humanitaires chez 3 enfants atteints de leucémie myéloïde aiguë ingérable à la dose quotidienne de 1 mg/kg en perfusion continue pendant 15 jours à 2 enfants âgés de 11 et 13 ans, et pour 6 mois à un autre enfant âgé de 5 ans. Les auteurs concluent que l'ivermectine n'induit aucun effet indésirable grave [Galvao de Castro, 2020].

- **Sécurité clinique de l'ivermectine chez les femmes enceintes et allaitantes**

Malgré les premiers résultats précliniques, aucune malformation temporairement associée à l'exposition à l'ivermectine des femmes enceintes n'a apparemment jamais été enregistrée ou suspectée. De même, aucune conséquence néfaste immédiate ou à long terme sur les nourrissons et les enfants exposés à l'ivermectine via leur mère enceinte n'a été enregistrée ou suspectée [Gyapong et al., 2003 ; Pacque et al., 1990 ; Nicolas et al., 2020 ; Westlake et Aronoff, 2020].

Il a été démontré depuis longtemps que le risque malformatif ou générationnel des médicaments génère une perception négative dans la population générale. Cette perception négative explique le niveau critique de préoccupation médico-légale associé à des conséquences soupçonnées à tort ou à raison. Il est très difficile d'aborder incontestablement ces questions et d'apporter des réponses indiscutables (plus qu'indiscutables). Récemment, la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA, 2019) a proposé de nouvelles approches méthodologiques qui pourraient être déterminantes pour aider à réviser des décisions réglementaires plutôt conservatrices.

Il n'existe que peu de données sur les femmes allaitantes traitées par l'ivermectine. Les niveaux mesurés d'ivermectine dans le lait se sont avérés très faibles [Ogbuokiri et al., 1993; Rodari et al., 2020]

- **Sécurité clinique de l'ivermectine chez les personnes âgées**

Il a été affirmé à plusieurs reprises que les personnes âgées couraient un plus grand risque de neurotoxicité induite par l'ivermectine. Cependant, une telle affirmation est basée sur des considérations théoriques dont l'exactitude n'a jusqu'à présent pas été démontrée de manière convaincante par une variété de résultats cliniques [Raffi et al., 2019].

Que la barrière hémato-encéphalique, en tant qu'entité globale, puisse être perturbée avec le vieillissement n'est guère contestable. Que la barrière hémato-encéphalique soit une entité complexe comprenant de nombreux composants, dont le rôle précis et leurs interactions respectives sont loin d'être pleinement établis d'un point de vue cliniquement significatif, est également incontestable.

- **Comorbidités**

- *Maladies parasitaires*

Il existe un grand nombre de preuves que les effets indésirables associés à l'ivermectine les réactions sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients atteints d'onchocercose ou de filariose à Loa Loa [Dukuly et al., 1990; Boussinesq et al., 1998 ; Gardon et al., 2003 ; Twum-Danso, 2003b; Chandler, 2018 ; Chesnais et al., 2020]. Bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, la réaction de l'hôte exposé à la mort, à la libération et/ou à l'expulsion des parasites ciblés en conséquence des effets pharmacologiques de l'ivermectine serait impliquée par la plupart des auteurs.

Les mécanismes pathogéniques éventuellement contributifs peuvent inclure les maladies vasculaires emboliques pathologie accompagnée d'une inflammation locale, d'anomalies héréditaires du gène de la barrière hémato-encéphalique MDR1/ABCB1, ou d'une prédisposition génétique à des réponses inflammatoires excessives [Mackenzie et al., 2003], mais jusqu'à présent, aucune démonstration concluante n'a été apportée.

- *Immunosuppression*

Il n'a pas été démontré de manière concluante que l'ivermectine exerce des effets sur le système immunitaire. une réactivité suffisamment puissante pour faciliter le développement de complications infectieuses chez les patients humains immunodéprimés.

- *COVID-19 [féminine]*

Au moment de la rédaction de cet article, l'ivermectine était approuvée comme agent prophylactique et/ou traitement curatif du COVID-19 dans un nombre limité de pays, par exemple le Belize, la Bolivie, la Colombie, la Moldavie, le Zimbabwe... En plus d'une méta-analyse en cours d'essais cliniques randomisés et contrôlés dans le but de fournir les données fiables attendues nécessaires pour justifier d'autres décisions réglementaires [Hill et al., 2021], un certain nombre d'études humaines d'investigation et d'essais cliniques mal contrôlés ont été ou sont en cours. Une liste fréquemment révisée est accessible sur <https://ivmmeta.com>.

Il n'entre pas dans le cadre de cet examen de fournir une description de tous les résultats. Disons qu'à l'échelle mondiale, bien plus de 10 000 sujets humains ont été recrutés dans des études d'investigation ou des essais cliniques. Bien que le schéma thérapeutique, la dose, la durée du suivi, le type de traitement (curatif ou prophylactique), aient été variables, la majorité des sources apportent des contributions adaptées pour évaluer la sécurité médicale de l'ivermectine. Bien que l'incidence des effets indésirables légers à modérés puisse varier d'une étude à l'autre, une très faible incidence d'effets indésirables graves induits par l'ivermectine a été systématiquement signalée.

Il convient de noter que ni les décès ni les événements indésirables graves attribuables à l'ivermectine ont été rapportés. Un rapport récent illustratif a été publié par Alam et al. [2020].

- *Associations de drogue*

Il a été démontré que l'ivermectine agit comme un puissant inhibiteur de la glycoprotéine p [Bartley et al., 2009 ; Didier & Loor, 1995, 1996 ; Lespine et al., 2006 ; 2007 ; 2009 ; Jani et al., 2011 ; Ballent et al., 2016 ; Merola et al., 2018]. Il inhibe également le CYP4A [Zeng et al., 1998 ; Kellerova et al., 2019] et est largement lié aux protéines plasmatiques [Klotz et al., 1990]. Les 3 mécanismes peuvent potentiellement (ou théoriquement) conduire à des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. En fait, très peu de rapports cliniques d'interaction médicamenteuse significative avec l'ivermectine ont été publiés, de sorte que dans la plupart des cas, seules des hypothèses peuvent être faites à partir de l'évaluation pharmacocinétique d'interactions médicamenteuses spécifiques chez l'homme ou chez l'animal [Guéniche et al., 2020].

oAnticoagulants. Bien que l'interaction possible de l'ivermectine et de la warfarine soit souvent mentionnée, un seul rapport de cas d'interaction cliniquement significative a été publié [Gilbert & Slechta, 2018]. Comme mentionné précédemment, les premières découvertes selon lesquelles l'ivermectine pourrait avoir une influence négative sur la coagulation ont récemment été contredites. Aucun risque significatif pour une telle interaction n'est démontré.

Aucune étude clinique pour étudier le risque d'interactions médicamenteuses entre l'ivermectine et l'héparine dans le cadre du traitement de la COVID-19 ont jusqu'à présent été publiées [Horowitz & Freeman, 2020].

oAntimicrobiens. Un certain nombre d'études principalement pharmacocinétiques chez l'animal évalué les interactions possibles avec l'érythromycine [Bohlen et al., 1995], l'azithromycine [El-Tahtawy et al., 2008], la cétirizine [Olsen et al., 2007], la doxycycline [Agbedanu et al., 2015 ; Atlam et al., 2020], le kétoconazole [Alvinerie et al., 1998 ; Hugnet et al., 2007], l'itraconazole [Bellent et al., 2007] et la rifampicine [Ballent et al., 2010]. Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite ni chez l'animal ni chez l'homme.

oMédicaments antiparasitaires. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été trouvée chez l'homme sujets traités par l'albendazole et l'ivermectine [Awadzi et al., 2003] ou le lévamisole et l'ivermectine [Awadzi et al., 2004].

o Médicaments du SNC. De même, les études suivantes n'ont mis en évidence aucune interactions cliniquement pertinentes entre l'ivermectine et le phénobarbital [Ballent et al., 2010], le tramadol [Ferreira da Cruz et al., 2020], les antiépileptiques [Grewal et al., 2017], le lopéramide [Lifschiyz et al., 2004] et la trifluoropérazine [Marques-Sanros et al., 1999]

o Divers: la même conclusion s'applique aux résultats portant sur interaction putative entre l'ivermectine et la dexaméthasone [Areskoga et al., 2008], la cyclosporine [Marques-Sanros et al., 1999], le vérapamil [Molento et al., 2004] et la fexofénadine [Olsen et al., 2006].

Il y a un manque évident de données cliniques pour pouvoir déterminer le risque de interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'ivermectine. Par conséquent, on peut se demander s'il est raisonnable et/ou juste d'administrer ou de contredire l'ivermectine avec des médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A4 et qui peuvent induire ou inhiber les glycoprotéines P.

VI. DISCUSSION

Le présent examen approfondi des événements indésirables qui auraient été associés au traitement à l'ivermectine à des fins thérapeutiques ou prophylactiques n'a révélé aucune cause d'inquiétude significative. En effet, à l'exception notable des patients atteints de maladies parasitaires telles que l'Onchocercose ou la Loa-Loa microfilaris, les événements indésirables graves temporairement associés à l'ivermectine étaient très peu fréquents. En fait, les événements indésirables étaient principalement légers à modérés et peu fréquents. Ceci est confirmé par les résultats rapportés chez des patients atteints de gale ou des êtres humains sans aucune maladie parasitaire en cours.

Une difficulté majeure lorsqu'on aborde une telle analyse des données publiées est de parvenir à une distinction concluante entre les événements indésirables qui sont temporairement associés au traitement à l'ivermectine mais vraisemblablement liés à une autre cause, en particulier une maladie parasitaire en cours, et ceux qui sont vraisemblablement induits par l'ivermectine. Une telle distinction ne peut être atteinte dans de nombreux cas.

Une autre difficulté de cette analyse est que la vaste littérature sur les événements indésirables associés à l'ivermectine n'a que rarement bénéficié de l'utilisation de méthodes d'évaluation causale [revue dans Agbabiaka et al., 2008]. Même s'il ne s'agit pas du tout d'une spécificité de l'ivermectine, il s'agit sans aucun doute d'un frein ou d'un facteur d'incertitude qu'il convient de prendre en considération avec attention. Il est important de garder à l'esprit que les auteurs peuvent conclure honnêtement, mais à tort, pour ou contre le rôle causal du traitement à l'ivermectine. Reconsidérer leur conclusion peut être jugé nécessaire et plusieurs exemples peuvent être trouvés dans le présent rapport.

Enfin, bien qu'un strict respect des directives méthodologiques soit absolument nécessaire pour garantir que les résultats des essais cliniques et leur signification statistique puissent être indiscutables, la situation est différente lorsqu'il s'agit d'événements indésirables. Les essais cliniques peuvent être déterminants pour quantifier avec précision leur incidence, mais cela n'est pas possible pour les événements indésirables rares qui sont généralement graves. Seule une approche au cas par cas basée sur une évaluation médicale stricte du lien de causalité peut être retenue. En conséquence, les résultats d'études humaines expérimentales et non randomisées ou contrôlées peuvent fournir des informations utiles sur l'innocuité et ne doivent pas être rejetés.

VII. CONCLUSION

Des centaines de millions de sujets humains ont été traités à l'ivermectine à des fins curatives ou prophylactiques dans le monde au cours des 3 dernières décennies. La liste de référence de ce rapport démontre qu'un grand nombre de données est disponible, ce qui permet une analyse détaillée de la sécurité médicale de l'ivermectine. Il ne fait aucun doute que des incertitudes subsistent concernant les effets pharmacologiques et les mécanismes d'action de l'ivermectine, mais une fois supprimées, elles ne devraient pas modifier de manière significative les principales conclusions de ce rapport, car elles reposent sur un ensemble vaste et cohérent de publications médicales.

Compte tenu de tout ce qui précède, l'auteur de la présente analyse des données médicales disponibles conclut que le profil d'innocuité de l'ivermectine a jusqu'à présent été excellent chez la majorité des patients humains traités, de sorte que la toxicité humaine de l'ivermectine ne peut être considérée comme une cause grave. par souci.

3 marsrd, 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'J' followed by a horizontal line and a vertical line that crosses it.

Jacques Descotes

VIII. LES RÉFÉRENCES

- Addiss DG, Eberhard ML, Lammie PJ, Hitch WL, Spencer HC (1991) Tolérance d'une dose unique élevée l'ivermectine pour le traitement de la filariose lymphatique. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 85 : 265-266.
- Agbabiaka TB, Jelena Savović J, Ernst E (2008) Methods for causality assessment of adverse drug reactions: une revue systématique. *Médicament sûr.* 31 : 21-37.
- Alam MT, Murshed R, Gomes RF, Masud Z, Saber S, Chaklader MA, Khanam F, Hossain M, Momen ABI, Yasmin N, Alam RF, Sultana A, Robin RC (2020) L'ivermectine comme prophylaxie pré-exposition pour COVID-19 parmi les prestataires de soins de santé dans un hôpital tertiaire sélectionné à Dhaka - une étude observationnelle. *Eur J Med Santé Sci.* 2 : 1-5.
- Alexander ND, Bockarie MJ, Kastens WA, Kazura JW, Alpers MP (1998) Absence of ivermectin-sur mortalité associée. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 92 : 342.
- Alvinerie M, Dupuy J, Kili-Mvouaka S, Sutra J, Lespine A (2008) Le kétoconazole augmente la taux plasmatiques d'ivermectine chez le mouton. *Parasite vétérinaire.* 157 : 117-122.
- Areskoga M, von Samson-Himmel G, Alvinerie M, Sutrac JF, Höglunda J (2012) Dexaméthasone le traitement interfère avec la pharmacocinétique de l'ivermectine chez les jeunes bovins. *Parasitol vétérinaire.* 190 : 482-488.
- Aroke D, Tchouakam DN, Awungla AT, Mapoh SY, Ngassa SN, Kadia BN (2017) Ivermectine Syndrome de Steven-Johnson induit : à propos d'un cas. *Notes de résolution BMC dix* : 179.
- Ashour DS (2019) Ivermectine : de la théorie à l'application clinique. *Int J Antimicrobe Ag.* 54 : 134-142.
- Atlam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RC (2020) Une série de cas de 100 Patients positifs au COVID-19 traités avec une combinaison d'ivermectine et de doxycycline. *Bangladesh Coll Phys Surg.* 38 : 10-15.
- Awadzi K, Gilles HM (1992) Diéthylcarbamazine dans le traitement des patients atteints d'onchocercose. *Br J Clin Pharmac.* 34 : 281-288.
- Awadzi K, Edwards G, Duke BOL, Opoku NO, Attah SK, Addy ET, Ardrey AE, Quartey BT (2003) La co-administration d'ivermectine et d'albendazole - sécurité, pharmacocinétique et efficacité contre *Onchocerca volvulus*. *Ann Trop Med Parasitol.* 97 : 165-178.
- Awadzi K, Edwards G, Opoku NO, Ardrey AE, Favager S, Addy ET, Attah SK, Yamuah LK, Quartey BT (2004) L'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du lévamisole seul, du lévamisole plus ivermectine et du lévamisole plus albendazole, et leur efficacité contre *Onchocerca volvulus*. *Ann Trop Med Parasitol.* 98 : 595-614.
- Aziz MA, Diallo S, Diop IM, Lariviere M, Porta M (1982) Efficacité et tolérance de l'ivermectine dans l'onchocercose humaine. *Lancette* ij : 171-173.
- Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, Mate L, Lanusse C (2010) Prétraitement avec les inducteurs rifampicine et le phénobarbital modifie la disposition gastro-intestinale de l'ivermectine. *J Vet Pharmacol Ther.* 33 : 252-259.
- Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, Sallovitz L, Lanusse C (2006) Modulation of the P-glycoprotein-sécrétion intestinale médiée de l'ivermectine : évaluations in vitro et in vivo. *Médicament Metab Dispos.* 34 : 457-463.
- Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, Sallovitz J, Lanusse C (2007) Implication de la glycoprotéine P sur cinétique de l'ivermectine chez le mouton : changements médiés par l'itraconazole sur la disposition gastro-intestinale. *J Vet Pharmacol Ther.* 30 : 242-248.

- Bansod YV, Kharkar SV, Raut A, Choudalwar P (2013) Abamectine : une espèce rare mais potentiellement cause mortelle d'empoisonnement aux pesticides. *Int J Res Med Sci.* 1 : 285-286.
- Bartley DJ, McAllister H, Bartley Y, Dupuy J, Ménez C, Alvinerie M, Jackson F, Lespine A (2009) Les agents interférant avec la glycoprotéine P potentialisent la sensibilité à l'ivermectine chez les isolats sensibles et résistants à l'ivermectine. *Teladorsagia circumcincta* et *Haemonchus contortus*. *Parasitologie* 136 : 1081-1088.
- Barkwell R, Shields S (1997) Décès associés au traitement à l'ivermectine de la gale. *Lancette* 349 : 1144-1145.
- Baudou E, Lespine A, Durrieu G, André F, Gandia P, Durand C, Cunat S (2020) Ivermectine grave toxicité et mutations humaines ABCB1 non-sens. *N Engl J Méd.* 383 : 787-789.
- Bécourt C, Marguet C, Balguerie X, Joly P (2013) Traitement de la gale par ivermectine orale en 15 nourrissons : une étude rétrospective sur la tolérance et l'efficacité. *Br J Dermatol.* 169 : 931-933.
- Begley DJ (2004) Les transporteurs ABC et la barrière hémato-encéphalique. *Curr Pharm Des.* dix : 1295-1312.
- Blakley BR, Rousseaux CG (1991) Effet de l'ivermectine sur la réponse immunitaire chez la souris. *Suis J vétérinaire Rés.* 52 : 593-595.
- Bogoch II, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, Fleckenstein F, Keystone JS (2015) l'ivermectine per rectum pour atteindre des taux sériques cliniquement significatifs dans deux cas d'hyperinfection à Strongyloides. *Am J Trop Med Hyg.* 93 : 94-96.
- Bohlen DM, Burrows GE, Clarke CR, Burrows SL (1995) Absence d'effet de l'ivermectine sur l'antipyrine et disposition de l'érythromycine chez les veaux. *Vet Pharmacol Ther.* 18 : 476-478.
- Bortolato M, Yardley MM, Khoja S, Godar SC, Asatryan L, Finn DA, Alkana RL, Louie SG, Davies GL (2013) Aperçus pharmacologiques sur le rôle des récepteurs P2X4 dans la régulation comportementale : leçons de l'ivermectine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 16 : 1059-1070.
- Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Kamgno J, Ngoumou P, Chippaux JP (1998) Trois cas probables d'encéphalopathie Loa loa suite à un traitement à l'ivermectine pour l'onchocercose. *Am J Trop Med Hyg.* 58 : 461-469.
- Budge PJ, Herbert C, Andersen BJ, Weil GJ (2018) Événements indésirables après un traitement à dose unique de la filariose lymphatique : observations d'une revue de la littérature. *PloS Negl Trop Dis.* 12 : e0006454.
- Burnham GM (1993) Réactions indésirables au traitement à l'ivermectine de l'onchocercose. Résultats d'un Essai en double aveugle contre placebo au Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 87 : 313-317.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM (2020) L'ivermectine, un médicament approuvé par la FDA inhibe la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 178 : 104787.
- Campbell O, de Lorimier LP, Mealey KL (2017) Réaction indésirable à l'apomorphine chez un colley homozygote pour la mutation ABCB1-1Δ (MDR1). *J Petite pratique d'animation.* 58 : 119.
- Campbell WC (1989) *Ivermectine et Abamectine*. New York, Springer. Pp380.
- Campbell WC (1991) L'ivermectine en tant qu'agent antiparasitaire à utiliser chez l'homme. *Annu Rev Microbiol.* 45 : 445-4745.
- Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, Grau-Pujol B, Krolewiecki A, Muñoz J (2020) Manque d'efficacité des doses standard d'ivermectine chez les patients atteints de COVID-19 sévère. *PloS One* 15 : e0242184.

- CDC (2019) Gale - Ressources pour les professionnels de la santé, médicaments. Centres de maladies Contrôle et Prévention. https://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/meds.html (consulté le 25 février 2021).
- Cepelowicz Rajter J, Sherman MS, Fatteh N, Vogel N, Sacks J, Rajter JJ (2021) Utilisation de l'ivermectine est associée à une mortalité plus faible chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. L'étude ICON. *Poitrine*, 159 : 85-92.
- Chandler RE (2018) Événements indésirables neurologiques graves après l'ivermectine - Se produisent-ils au-delà l'indication de l'onchocercose ? *Trop Med Hyg*. 98 : 382-388.
- Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M (2020) Une hypothèse nicotinique pour le Covid-19 avec implications préventives et thérapeutiques. *CR Biol*. 343 : 33-39.
- Chedik L, Mias-Lucquin D, Bruyere A, Fardel O (2017) Prédiction in silico de l'absorption intestinale et la pénétration cérébrale des pesticides chimiques chez l'homme. *Int J Environ Res Santé publique* 14 : 708.
- Chen IS, Kubo Y (2018) L'ivermectine et ses molécules cibles : modulation partagée et unique mécanismes des canaux ioniques et des récepteurs par l'ivermectine. *J Physiol*. 596 : 1833-1845.
- Chesnais CB, Pion SD, Boullé C, Gardon, Gardon-Wendel N, Fokom-Domgue J, Kamgno J, Boussinesq M (2020) Risque individuel d'événements indésirables graves post-ivermectine chez les sujets infectés par *Loa loa*. *Éclin Med*. 28 : 100582.
- Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould JC (1993) Absence de toute inadvertance effet de l'ivermectine pendant la grossesse. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 87 : 318.
- Chung K, Yang CC, Wu ML, Deng JF, Tsai WJ (1999) Agricultural avermectins: an rare but cause potentiellement mortelle d'empoisonnement aux pesticides. *Ann Urgence Méd*. 34 : 51-57.
- Chosidow A, Gendrel D (2016) Sécurité de l'ivermectine orale chez les enfants. *Arc Pédiatre*. 23 : 204-209.
- Colebunders R, Wafula ST, Hotterbeekx A, Siewe-Fodjo JN (2020) Utilisation de l'ivermectine chez les enfants ci-dessous 15 kg : avantages potentiels pour les programmes d'élimination de l'onchocercose et de la gale. *Br J Dermatol*. 182 : 1064.
- Cordeiro F, Gonçalves Jr V, Moreira N, Slobodtsov JI, De Andrade Galvão N, De Souza H, Villano Bonamin L, Bondan EF, Pastor Ciscato CH, Barbosa CM, Bernardi MM (2018) L'administration aiguë d'ivermectine a altéré la spermatogenèse et la spermiogenèse de rats adultes. *Res Vet Sci*. 117 : 178-186.
- CRAT (2020) Ivermectine – Grossesse et allaitement, révisé le 15 avril 2020. Centre de référence des agents tératogènes. Accessible à : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=576
- Daneman R, Prat A. (2015) La barrière hémato-encéphalique. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. sept : a020412.
- De Sole G, Remme J, Awadzi K, Accorsi S, Alley ES, Ba O, Dadzie KY, Giese J, Karam M, Keita FM (1989) Effets indésirables après traitement à grande échelle de l'onchocercose à l'ivermectine : résultats combinés de huit essais communautaires. *Organisation mondiale de la santé Bull*. 6 : 707-719.
- De Sousa FA, De Morais CR, Soares Vieirac J, Sales Maranhão L, Machado FL, Pereira S, Barbosa LC, Coelho HE, Campos CF, Bonetti AM (2019) Génotoxicité et cancérogénicité des systèmes in vivo d'ivermectine et d'amoxicilline. *Environ Toxicol Pharmacol*. 70 : 103196.
- Del Giudice P, Marty P, Gari-Toussaint M, Le Fichoux Y (1999) Ivermectine chez les patients âgés. *Cambre Dermatol*, 135 : 351-352.

- Del Mar Sáez de Ocariz M, McKinster CD, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sánchez L, Ruiz-Maldonado R (2002) Traitement de 18 enfants atteints de gale ou de larva migrans cutanée à l'aide d'ivermectine. *Clin Exp Dermatol.* 27 : 264-267.
- Deraemeker C, Ferrao S, Goosens E, Mostin M, Sindic C (2014) Encéphalopathie due à une mésusage de l'ivermectine (Stromectol*) après une infection par la gale. Accessible à : https://www.antigifcentrum.be/sites/default/files/imce/Poster_Ivermectin_vs03b_2014.pdf
- Deshpande D, Hill KE, Mealey KL, Chambers JP, Giese MA (2016) L'effet de la canine Mutation ABCB1-1Δ sous sédation après administration intraveineuse d'acépromazine. *J Vet Stagiaire Med.* 30 : 636-641.
- Diazgranados JA, Costa JL (1997) Décès après traitement à l'ivermectine. *Lancette* 349 : 1698.
- Didier A, Loor E (1995) Diminution de la biotolérance de l'ivermectine et de la cyclosporine A chez les souris exposées à de puissants inhibiteurs de la glycoprotéine P. *Int J Cancer* 63 : 263-267.
- Didier A, Loor E (1996) Le dérivé de l'abamectine, l'ivermectine, est un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P. *Médicaments anticancéreux* sept : 745-751.
- Djeunga HN, Azafack CD, Thotchum FF, Kamgno J (2019) Prise en charge réussie des intoxications à l'ivermectine (Mectizan) dans le district sanitaire d'Obala (Région du Centre, Cameroun) : à propos d'un cas. *Am J Trop Med Hyg.* 101 (Suppl.): 551 résumé 1790.
- Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA (2005) Ivermectin: pharmacology and application in dermatologie. *Int J Dermatol.* 44 : 981-988.
- Dukuly ZD, Pacqué M, Nara A, Taylor HR, Williams PN, Greene BM (1990) Une étude prospective en sujets à haut risque de modifications électrocardiographiques avec l'ivermectine. *Trop Med Parasitol.* 41 : 73- 74.
- Duthaler U, Leisegang R, Karlsson MO, Krähenbühl S, Hammann F (2020) The effect of food on la pharmacocinétique de l'ivermectine orale. *J Antimicrob Chemother.* 75 : 438-440.
- Edwards G (2003) Ivermectine : la glycoprotéine P joue-t-elle un rôle dans la neurotoxicité ? *Filaire J.* 2 Suppl 1 : S1-S8.
- Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD (2020) Effet des inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) sur exposition des substrats de la P-gp : examen des études cliniques sur les interactions médicamenteuses. *Clin Pharmacokine.* 59 : 699-714.
- El-Saber BG, Alqahtani A, Ilesanmi O, Saati AA, El-Mleeh A, Hetta HF, Beshbishy AM (2020) Dérivés de l'avermectine, pharmacocinétique, dosages thérapeutiques et toxiques, mécanisme d'action et leurs effets biologiques. *Médicaments* 13 : 196.
- El-Tahtawy A, Glue P, Andrews EN, Mardekian J, Amsden GW, Knirsch CA (2008) L'effet de azithromycine sur la pharmacocinétique de l'ivermectine - une analyse de modèle pharmacocinétique de population. *PLoS Negl Trop Dis.* 2 : e236.
- Erdó F, Denes L, de Lange E (2017) Changements physiologiques et pathologiques associés à l'âge barrière hémato-encéphalique : une revue. *J Cereb Blood Flow Metab.* 37 : 4-24.
- Fernandez AL, Lee JA, Rahilly L, Hovda L, Brutlag AG, Engebretsen K (2011) L'utilisation de émulsion lipidique intraveineuse comme antidote en toxicologie vétérinaire. *Soins critiques d'urgence J Vet* 21 : 309-320.
- Ferreira da Cruz FS, Natalini CC, Pellin de Molnar. BF, Silva Serpa PB, Tisotti T, Midon M, Desessards de La Côte (2020) Effets du tramadol sur le score de boiterie après inhibition de la P-gp par administration d'ivermectine chez le cheval : résultats préliminaires. *J Equine Vet Sci.* 92 : 103163.

- Fisher MH, Mrozik H (1989) Chimie. Dans: *Ivermectine et Abamectine*, Campbell WC (éd.) p.1-24. New York, Springer.
- Fodjo JNS, Tatah G, Tabah EN, Ngarka L, Nfor LN, Chokote SE, Mengnjo MK, Dema F, Sitouok AT, Nkoro G, Ntone FE, Zoung-Kanyi Bissek AC, Chesnais CB, Boussinesq M, Colebunders R, Njamnshi AK (2018) Épidémiologie de l'épilepsie associée à l'onchocercose dans les vallées fluviales du Mbam et de la Sanaga au Cameroun : impact de plus de 13 ans de l'ivermectine. *Infect Dis Pauvreté sept* : 114.
- Fox LM (2006) Ivermectine : usages et impact 20 ans après. *Curr Op Infect Dis*. 19 : 588-593.
- Fujimoto K, Kawasaki Y, Morimoto K, Kikuchi I, Kawana S (2014) Traitement de la gale en croûte : limites et effets secondaires du traitement par l'ivermectine. *J Nippon Med Sch*. 81 : 157-163.
- Fusco DN, Downs JA, Satlin MJ, Pahuja M, Ramos L, Barie PS, Fleckenstein L, Murray HW (2010) Traitement non oral par l'ivermectine de la strongyloïdose disséminée. *Am J Trop Med Hyg*. 83 : 879-883.
- Galvao de Castro C, Gregianin LJ, Burger JA (2020) L'ivermectine continue à haute dose semble être sûr chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë et pourrait éclairer la réorientation clinique de l'infection au COVID-19. *Lymphome de Leuc* 61 : 2536-2537.
- Gardon J, Gardon-Wendel N, Ngangue N, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M (1997) Sérieux réactions après traitement de masse de l'onchocercose à l'ivermectine dans une zone d'endémie *Loa loa* infection. *Lancette* 350 : 18-22.
- Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E (2009) Pénétration cérébrale de l'ivermectine et de la sélamectine dans mdr1a,b Souris knock-out déficientes en glycoprotéine P et bcrp. *J Vet Pharmacol Ther*. 32 : 87-96.
- Gilbert BW, Slechta J (2018) Un cas de toxicité de la warfarine induite par l'ivermectine : premier rapport publié. *Pharmacie hospitalière*. 53 : 393-394.
- Gokbulut C, Cirak VY, Senlik B, Aksit D, Durmaz M, McKellar QA (2010) Plasma comparatif disposition, biodisponibilité et efficacité de l'ivermectine après administration orale et pour-on chez les chevaux. *Vétérinaire Parasitol*. 170 : 120-126.
- González P, González FA, Ueno K (2012) L'ivermectine en médecine humaine, un aperçu de l'actuel statut de ses applications cliniques. *Curr Pharm Biotechnol*. 13 : 1103-1109.
- González-Canga A, Fernández-Martínez N, Sahagún-Prieto A, Díez-Liéñana J, Sierra-Vega M, García-Vieitez JJ (2009) Un examen des interactions pharmacologiques de l'ivermectine chez plusieurs espèces animales. *Curr Drug Metab*. dix : 359-368.
- Goossens E, Deraemaeker C, Santos S, Mostin M, Sindic C (2014) Encéphalopathie due à mésusage prolongé de l'ivermectine (Stromectol®) après une infection par la gale. *Clin Toxicol*. 52 : 322-323 (résumé).
- Graeme K, Giancola J, Curry S (2000) Changements visuels après une intoxication iatrogène aiguë à l'ivermectine. *J Toxicol Clin Toxicol*, 38 : 515 (résumé)
- Greene BM, Dukuly ZD, Munoz B, White AT, Pacque M, Taylor HR (1991) Une comparaison de 6-, 12, et administration d'ivermectine tous les 24 mois pour le traitement de l'onchocercose. *J Infect Dis*. 163 : 376-380.
- Grewal GK, Kukal S, Kanojia N, Madan K, Saso L, Kukreti R (2017) Évaluation in vitro de la effet des médicaments antiépileptiques sur l'expression et la fonction des transporteurs ABC et leurs interactions avec ABCC2. *Molécules* 22 : 1484.

- Guderian RH, Anselmi M, Sempertegui R, Cooper PJ (1991) Effets indésirables de l'ivermectine dans onchodermite réactive. *Lancette* 337 : 188.
- Guéniche N, Bruyere A, Le Vée M, Fardel O (2020) Implication of human drug transporters to toxicité et toxicocétique des pesticides. *Pest Management Sci.* 76 : 18-25.
- Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JYK, Lassetter KC (2002) Sécurité, tolérabilité et pharmacocinétique de fortes doses croissantes d'ivermectine chez des sujets adultes en bonne santé. *J Clin Pharmacol.* 42 : 1122-1133.
- Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M (2003) Exposition par inadvertance des femmes enceintes à l'ivermectine et l'albendazole lors de l'administration massive de médicaments pour la filariose lymphatique. *Med Int Santé* 8 : 1093-1101.
- Hall AH, Spoerke DG, Bronstein AC, Kulig KW, Rumack BH (1985) Exposition humaine à l'ivermectine. *J Urgence méd.* 3 : 217-219.
- Hauber HP, Galle J, Chiodini PL, Rupp J, Birke R, Vollmer E, Zabel P, Lange C (2005) résultat d'un syndrome d'hyperinfection malgré l'éradication réussie de Strongyloides avec de l'ivermectine sous-cutanée. *Infection* 33 : 383-386.
- Hay J, Arnott MA (1990) Ivermectine et coagulation : une étude in vitro. *Ann Trop Med Parasitol.* 84 : 503-506.
- Heidary F, Gharebaghi R (2020) Ivermectine : une revue systématique des effets antiviraux au COVID-19 régime complémentaire. *J Antibiot. (Tokyo)* 73 : 593-602.
- Hellwig MD, Mai A (2021) Une prophylaxie COVID-19 ? Incidence plus faible associée à la prophylaxie l'administration d'ivermectine. *Inter J Antimicrobe Ag.* 57 : 106248.
- Hill A (2011) Méta-analyse préliminaire d'essais randomisés sur l'ivermectine pour traiter le SRAS-CoV-2 infection. Disponible à : https://www.researchgate.net/publication/348610643_Meta-analysis_of_randomized_trials_of_ivermectin_to_treat_SARS-CoV-2_infection
- Hirota M, Toda, T, Morisawa, Mineshita S (2011) Un rapport de cas de prolongation induite par l'ivermectine dysfonctionnement hépatique chez un patient âgé atteint de gale. *Rinsho Yakuri/Jap J Clin Pharmacol Ther.* 42 : 341-343.
- Homeida MM, Bagi IA, Ghalib HW, el Sheikh H, Ismail A, Yousif MA, Sulieman S, Ali HM, Bennett JL, Williams J (1988) Prolongation du temps de prothrombine avec l'ivermectine. *Lancette* 1 : 1346-1347.
- Hopper K, Aldrich J, Haskins SC (2002) Toxicité de l'ivermectine chez 17 Collies. *J Vet Stagiaire Med.* 16 : 89-94
- Horowitz R, Freeman PR (2020) Trois nouvelles options de prévention, de diagnostic et de traitement pour COVID-19 nécessitant de toute urgence des essais randomisés contrôlés. *Hypothèse méd.* 143 : 109851.
- Hugnet C, Lespine A, Alvinerie M (2007). L'administration orale multiple de kétoconazole augmente le chien exposition à l'ivermectine. *J Pharm Pharm Sci.* dix : 311-318.
- ICH (2012) Orientation S2(R1) sur les tests de génotoxicité et l'interprétation des données pour les produits pharmaceutiques destiné à l'usage humain. Accessible à : <https://database.ich.org/sites/default/files/S2%28R1%29%20Guideline.pdf>
- Ito (2013) Réaction de Mazzotti avec l'éosinophilie après avoir subi l'ivermectine orale pour la gale. *J Dermatol.* 40 : 776-777.

- Jans DA, Wagstaff KM (2020) L'ivermectine en tant qu'antiviral dirigé par l'hôte à large spectre : la vraie affaire ? *Cellules* 9 : 2100.
- JECFA (2016) Évaluation toxicologique de certains résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments : ivermectine. Découper Comité FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp49-74.
- Juarez M, Scholnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A (2018) Le médicament multicible ivermectine : de un agent antiparasitaire à un médicament anticancéreux repositionné. *Suis J Cancer Res.* 8 : 317-331.
- Kamgno J, Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Duke BOL, Boussinesq M (2004) Réactions systémiques indésirables au traitement de l'onchocercose par l'ivermectine à des doses normales et élevées administrées annuellement ou tous les trois mois. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 98 : 496-504.
- Kerneuzet I, Blind E, Darrieux L, Moreau S, Safa G (2018) Réaction médicamenteuse induite par l'ivermectine avec Syndrome d'éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS). *Représentant de cas JAAD.* 4 : 524-527.
- Kinyanjui T, Middleton J, Güttel, Cassell J, Ross J, House T (2018) La gale dans les établissements de soins foyers : Modélisation, inférence et interventions pour les sous-unités de population bien connectées. *PLoS Comput Biol.* 14 : e1006046.
- Kipp W, Burnham G, Kamugisha J (1992) Amélioration des crises après l'ivermectine. *Lancette*, 340 : 789-790.
- Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schaubert J (2016) Plus de 25 ans d'expérience clinique avec ivermectine : un aperçu de la sécurité pour un nombre croissant d'indications. *J Médicaments Dermatol.* 15 : 325-332.
- Klotz U, Ogbuokiri J, Okonkwo P (1990) L'ivermectine se lie avidement aux protéines plasmatiques. *Eur J Clin Pharmacol.* 39 : 607-608.
- Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringier PJ, Galzi JL, Changeux JP, Bertrand D (1998) Ivermectine : un effecteur allostérique positif du récepteur neuronal alpha7 de l'acétylcholine nicotinique. *Mol Pharmacol.* 53 : 283-294.
- Kumaraswami V, Ottesen EA, Vijayasekaran V, Uma Devi S, Swaminathan M, Aziz MA, Sarma R, Prabhakar R, Tripathy SP (1988) Ivermectine pour le traitement de *Wuchereria bancrofti* filariose. Efficacité et effets indésirables. *JAMA* 259 : 3150-3153.
- Lacher SE, Skagen K, Veit J, Dalton R, Woodahl EL (2015) Transport de glycoprotéine P de neurotoxiques pesticides. *J Pharmacol Exp Ther.* 255 : 99-107.
- Laing R, Gillan V, Devaney E (2017) Ivermectine - Vieux médicament, nouvelles astuces ? *Tendances Parasitol.* 33 : 463-472.
- Lankas GR, Minsker DH, Robertson RT (1989) Effets de l'ivermectine sur la reproduction et la toxicité chez le rat. *Food Chem Toxicol.* 27 : 523-529.
- Lehrer S, Rheinstein PH (2020) L'ivermectine s'arrime au récepteur de pointe du SRAS-CoV-2 domaine attaché à ACE2. *In vivo* 34 : 3023-3026.
- Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, Orłowski S (2009) Interaction of les lactones macrocycliques avec les transporteurs multidrogues : les bases de la pharmacocinétique des médicaments lipidiques. *Curr Drug Metab.* dix : 272-288.
- Lespine A, Dupuy J, Orłowski S, Nagy T, Glavinas H, Krajcsi P, Alvinerie M (2006) Interaction of l'ivermectine avec des protéines multirésistantes (MRP1, 2 et 3). *Interaction Biol.* 159 : 169-179.
- Lespine A, Martin S, Dupuy J, Roulet A, Pineau T, Orłowski S, Alvinerie M (2007) Interaction of lactones macrocycliques avec P-glycoprotéine : relation structure-affinité. *Eur J Pharm Sci.* 30 : 84-94.

- Leung V, Al-Rawahi GN, Grant J, Fleckenstein L, Bowie W (2008) Échec du sous-cutané l'ivermectine dans le traitement de l'hyperinfection à Strongyloides. *Am J Trop Med Hyg.* 79 : 853-855.
- Levy M, Martin L, Bursztejn AC, Chiaverini C, Miquel J, Mahé E, Maruani A, Boralevi F, Groupe pour Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique (2020) Sécurité de l'ivermectine chez le nourrisson et l'enfant de moins de 15 kg traités pour la gale : une étude observationnelle multicentrique. *Br J Dermatol.* 182 : 1003-1006.
- Lifschitz AL, Virkel GL, Sallovitz JM, Pis A, Imperiale FA, Lanusse CE (2004) Le loperamide modifie la cinétique de disposition tissulaire de l'ivermectine chez le rat. *J Pharm Pharmacol.* 56 : 61-67.
- Lind DL, Fidel JL, Gay JM, Mealey KL (2013) Évaluation de la vincristine associée myélosuppression chez les Border Collies. *Am J Vet Res.* 74 : 257-261.
- Little C, Kosetti MK (2021) Une revue narrative des traitements pharmacologiques pour COVID-19 : sécurité Considérations et ototoxicité. *Laryngoscope*, 24 janvier : En ligne avant l'impression.
- LiverTox : informations cliniques et de recherche sur les lésions hépatiques induites par les médicaments (2018). Ivermectine. Institut national du diabète et des maladies digestives et rénales. Bethesda, MD. Accessible à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548921>.
- Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP (2017) Implications cliniques de la modulation de la glycoprotéine P dans les médicaments interactions médicamenteuses. *Médicaments* 77 : 859-883.
- Mackenzie CD, Geary TG, Gerlach JA (2003) Voies pathogènes possibles dans les cas cliniques indésirables événements observés après l'administration d'ivermectine à des patients atteints d'onchocercose. *Filaire J.* 2 : 1-7.
- Mahringer A, Fricker G (2016) Transporteurs ABC à la barrière hémato-encéphalique. *Exp Op Drug Metab Toxicol.* 12 : 499-508.
- Makenga Bof JC, Muteba D, Mansiangi P, Ilunga-Ilunga F, Coppieters Y (2019) Analyse des effets indésirables suite à un traitement communautaire à l'ivermectine en République démocratique du Congo. *BMC Pharmacol Toxicol.* 20 : 49.
- Mara C, Sarrot-Reynauld F, Mallaret M, Raclot-Roy N, Massot C (2004) Eruption médicamenteuse après traitement de la gale croûteuse hyperkératosique par l'ivermectine. *Rev Med Interne* 25 : 476-477.
- Marques-Santos LF, Bernardo RR, de Paula EF, Rumjanek VM (1999) Cyclosporine A et la trifluopérazine, deux agents modulateurs de résistance, augmentent la neurotoxicité de l'ivermectine chez la souris. *Pharmacol Toxicol.* 84 : 125-129.
- Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S (2021) Ivermectine : un vermifuge, un insecticide et beaucoup plus. *Tendances Parasitol.* 37 : 48-64.
- Martin-Prevel Y, Cosnefroy JY, Tshipamba P, Ngari P, Chodakewitz JA, Pinder M (1993) Tolérance et l'efficacité d'une seule dose élevée d'ivermectine pour le traitement de la loase. *Am J Trop Med Hyg.* 48 : 186-192.
- Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M, Milner DA, Pieciak WS, Sinha A, Fleckenstein L, Baden LR (2005) Traitement de la strongyloïdose humaine disséminée avec une formulation vétérinaire parentérale d'ivermectine. *Clin Infect Dis.* 41 : e5-e8.
- Massi DG, Mansare ML, Traoré M, Ndiaye M, Diop A, Ndiaye MM (2017) Post-ivermectine encéphalopathie au Sénégal : à propos d'un cas. *Pan Afr Med J.* 27 : 202.
- Mayhan WG, Arrick DM (2017) La barrière hémato-encéphalique dans la santé et la maladie. Morgan et Claypool Sciences de la vie, pp87.
- Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH (2001) La sensibilité à l'ivermectine chez les colleys est associée avec une mutation par délétion du gène MDR1. *Pharmacogénétique* 11 : 727-733.

- Mealey KL, Bentjen SA, Waiting DK (2002) Fréquence de l'allèle mutant MDR1 associé à sensibilité à l'ivermectine dans un échantillon de population de colleys du nord-ouest des États-Unis. *Am J Vet Res.* 63 : 479-481.
- Mealey KL, Burke NS (2015) Identification d'une mutation non-sens chez le félin ABCB1. *J Vétérinaire Pharmacol Ther.* 38 : 429-433.
- Merola VM, Eubig PA (2018) Toxicologie des avermectines et des milbémycines (lactones macrocycliques) et le rôle de la glycoprotéine P chez les chiens et les chats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 48 : 991- 1012.
- Miyajima A, Hirota T, Sugioka A, Fukuzawa M, Sekine M, Yamamoto Y, Yoshimasu T, Kigure A, Anata T, Noguchi W, Akagi K, Komoda M (2016) Effet de la consommation de repas riches en graisses sur le profil pharmacocinétique de l'ivermectine chez les patients japonais atteints de gale. *J-Dermatol.* 43 : 1030-1036.
- Molento MB, Lifschitz A, Sallovitz J, Lanusse C, Prichard R (2004) Influence of verapamil on the pharmacocinétique des antiparasitaires ivermectine et moxidectine chez le mouton. *Parasitol Res.* 92 : 121-127.
- Molinari G, Soloneski C, Reigosa MA, Larramendy ML (2009) In vitro génotoxique et cytotoxique effets de l'ivermectine et de sa formulation ivomec® sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO K1) *Tapis de danger J.* 165 : 1074-1082.
- Momekov G, Momekova D (2020) L'ivermectine en tant que traitement COVID-19 potentiel de la point de vue pharmacocinétique. medRxiv prétrirage non révisé disponible sur <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804>.
- Moreira N, Bernardi MM, Spinosa HS (2014) L'ivermectine réduit le comportement sexuel chez les rats femelles. *Neurotoxicol Tératol.* 43 : 33-38.
- Morris-Jones R (2020) L'ivermectine orale pour les nourrissons et les enfants de moins de 15 kg semble être un et un traitement efficace contre la gale. *Br J Dermatol.* 182 : 835-836.
- Muñoz J, Ballester MR, Antonijoan RM, Gich I, Rodríguez M, Colli E, Gold S, Krolewiecki AJ (2018) Profil d'innocuité et pharmacocinétique de l'ivermectine à dose fixe avec un comprimé innovant de 18 mg chez des volontaires adultes en bonne santé. *PLoS Negl Trop Dis.* 12 : e0006020.
- Nakamura R, Taniguchi H, Ohtaki N (2006) Un cas de gale en croûte avec une pemphigoïde bulleuse- comme l'éruption et l'atteinte des ongles. *J-Dermatol.* 33 : 196-201.
- Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, Gardon J, Boussinesq M, Muñoz J, Krolewiecki A (2020) Sécurité de l'ivermectine à haute dose : une revue systématique et une méta-analyse. *J Antimicrob Chemother.* 75 : 827-834.
- Ngwasiri CA, Abanda MH, Aminde LN (2018) Éruption médicamenteuse fixe induite par l'ivermectine chez une personne âgée Camerounais : à propos d'un cas. *J Med Case Rep.* 12 : 254.
- Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W, Rabinovich NR, Menéndez C, Bardají A, Chaccour C (2020) Sécurité de l'ivermectine orale pendant la grossesse : revue systématique et méta-analyse. *Lancet Glob Santé.* 8 : e92-e100.
- NIH (2021) Déclaration sur l'utilisation de l'ivermectine pour le traitement du COVID-19. Maladie du coronavirus Directives de traitement 2019 (COVID-19). Instituts nationaux de la santé. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consulté le [6 février, 2021].
- Nzolo D, Anto F, Hailemariam S, Bakajika D, Muteba D, Makenga JC, Mesia G, Nsibu C, Mampunza S, Tona G (2017) Troubles du système nerveux central et périphérique suivant

- administration de masse de l'ivermectine : une étude descriptive basée sur le Système de Pharmacovigilance de la République Démocratique du Congo. *Médicaments Résultats dans le monde réel* 4 : 151-158.
- Ogbuokiri JE, Ozumba BC, Okonkwo PO (1993) Niveaux d'ivermectine dans le lait maternel humain. *Eur J Clin Pharmacol.* 45: 389-390.
- Olsén L, Ingvast-Larsson C, Bondesson U, Broström H, Tjälve H, Larsson P (2007) Cetirizine in chevaux : pharmacocinétique et effet du prétraitement à l'ivermectine. *J Vet Pharmacol Ther.* 30 : 194-200.
- Olsén L, Ingvast-Larsson C, Larsson P, Broström H, Bondesson U, Sundqvist M, Tjälve T (2006) Fexofénadine chez le cheval : pharmacocinétique, pharmacodynamique et effet du prétraitement à l'ivermectine. *Vet Pharmacol Ther.* 29 : 129-135.
- Omura S (2016) Un splendide cadeau de la terre : les origines et l'impact des avermectines (Nobel Conférence). *Angew Chem Int Ed.* 55 : 10190-10209.
- Oshikoya KA, Ogunyinka IA, Ogar CK, Abiola A, Ibrahim A, Oreagba IA (2020) Sévères cutanées réactions indésirables aux médicaments se manifestant par le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique signalées au centre national de pharmacovigilance du Nigéria : examen de la base de données de 2004 à 2017. *Ther Adv Drug Saf.* 11 : 1-18.
- Pacanowski J, Santos MD, Roux A, LE Maignan C, Guillot J, Lavarde V, Cornet M (2005) L'ivermectine sous-cutanée comme traitement de sauvetage sûr dans le syndrome d'hyperinfection à *Strongyloides stercoralis* : à propos d'un cas. *Am J Trop Med Hyg.* 73 : 122-124
- Pacqué, MC, Munoz B, White AT, Williams PN, Greene BM, Taylor HR (1989) Ivermectine et temps de prothrombine. *Lancette*, je, 1140.
- Pacqué M, Muñoz B, Greene BM, White AT, Dukuly Z, Taylor HR (1990) Sécurité et conformité avec un traitement communautaire à l'ivermectine. *Lancette* 335 : 1377-1380.
- Pacqué M, Munoz B, Poetschke G, Foose J, Greene BM, Taylor HR (1990) Issue de la grossesse après un traitement par inadvertance à l'ivermectine lors d'une distribution à base communautaire. *Lancette*, 336 : 1486-1489.
- Pacqué M, Muñoz B, Greene BM, Taylor HR (1991) Traitement communautaire de l'onchocercose avec l'ivermectine : innocuité, efficacité et acceptabilité du traitement annuel. *J Infect Dis.* 163 : 381-385
- Peña-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X (2020) Pharmacocinétique considérations sur la réutilisation de l'ivermectine pour le traitement de la COVID-19. *Br J Clin Pharmacol.* 17 juillet , En ligne avant impression.
- Raffi J, Suresh R, Butler DC (2019) Examens de la gale chez les personnes âgées. *Dermatol Ther.* 9 : 623-630.
- Richards FO, McNeely MB, Bryan RT, Eberhard ML, McNeely DF, Lamie PJ, Spencer HC (1989). Ivermectine et temps de prothrombine. *Lancette* je: 1139-1140.
- Rizzo E (2020) Ivermectine, propriétés antivirales et COVID-19 : un nouveau mécanisme d'action possible. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 393 : 1153-1156.
- Rodari P, Buonfrate D, Pomari E, Lunardi G, Bon I, Bisoffi Z, Angheben A (2020) Ivermectine concentration dans le lait maternel d'une femme co-infectée par *Strongyloides stercoralis* et le virus Tlymphotrope humain. *Acta Trop.* 202 : 105249.
- Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G, Sandhu MA, Khan MN, Saqib M, Iqbal MU (2007) Effet de l'ivermectine sur les réponses immunitaires cellulaires et humorales du lapin. *Sciences de la vie.* 80 : 1966-1970.
- Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, Maeley KL (2004) Toxicité du loperamide chez un colley avec le MDR1 mutation associée à la sensibilité à l'ivermectine. *J Vet Stagiaire Med.* 18 : 117-118.

- Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L (1996) P-glycoprotéine dans la barrière hémato-encéphalique de souris influence la pénétration cérébrale et l'activité pharmacologique de nombreux médicaments. *J Clin Invest.* 97 : 2517-2524.
- Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL (2020) La dose approuvée d'ivermectine seule n'est pas idéale dose pour le traitement de la COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 108 : 762-765.
- Schulz JD, Coulibaly JT, Schindler C, Wimmersberger D, Keizer J (2019) Pharmacocinétique de doses croissantes d'ivermectine chez les enfants âgés de 2 à 12 ans infectés par *Trichuris trichiura*. *J Antimicrob Chemother.* 74 : 1642-1647.
- Seegobin K, Bueno E, Maharaj S, Ashby, Brown M, Jones L (2018) Nécrolyse épidermique toxique après l'ivermectine. *Am J Urgent Med.* 36 : 887-889.
- Shouman WM, Hegazi AA, Nafae RM, Ragab ME, Samra SR, Anas D, Al-Mahrouky TH, Sileem AE (2020) Utilisation de l'ivermectine comme chimioprophylaxie potentielle du COVID-19 en Égypte : un essai clinique randomisé. *J Clin Diag Rés.* Accepté pour publication.
- Soyuncu S, Oktay C, Berk Y, Eken C (2007) Intoxication à l'abamectine avec coma et hypotension. *Clin Toxicol.* 45 : 299-300.
- Sparsa A, Bonnetblanc JM, Peyrot I, Loustaud-Ratti V, Vidal E, Bédane C (2006) réactions avec le traitement de la gale par l'ivermectine. *Ann Dermatol Vénéréol.* 133 : 784-787.
- Ständer S, Kirschstein DJ, Kohl-Sobania M, Zillikens D, Ludwig RJ, Anemüller W (2020) Efficacité et effets indésirables du traitement à l'ivermectine de la gale chez 30 nourrissons : rapport d'un seul centre allemand. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol.* 34 : e736-e737.
- Stankiewicz M, Cabaj W, Jonas WE, Moore LG, Millar K, Ng Chie W (1995) Influence de l'ivermectine sur les réponses immunitaires cellulaires et humorales des agneaux. *Vet Immunol Immunopathol.* 44 : 347-358.
- Sung YF, Huang CT, Fan CK, Lin CH, Lin SP (2009) Intoxication à l'ivermectine avec coma, myoclonie, et polyneuropathie. *Clin Toxicol.* 47 : 686-688.
- Tarr P, Miele P, Peregoy K, Smith M, Neva F, Lucey D (2003) Rapport de cas : administration rectale de l'ivermectine à un patient atteint du syndrome d'hyperinfection à *Strongyloides*. *Am J Trop Med Hyg.* 68 : 453-455.
- Thylefors B (2008) Le programme de don de Mectizan (MDP). *Ann Trop Med Parasitol.* 102, suppl. 1, S39-S44
- Tiphara P, Kobylinski KC, Godejohann M, Hanboonkunupakarn B, Roth A, Adams JH, White NJ, Jittamala P, Day NPJ, Tarning J (2021) Identification des métabolites de l'ivermectine chez l'homme. *Pharmacol Res Perspect.* 9 : e00712.
- Trailović SM, Nedeljkovic JT (2011) Effets neurotoxiques centraux et périphériques de l'ivermectine chez le rat. *J Vet Med Sci.* 73 : 591-599.
- Trailović SM, Varagić VM (2007) L'effet de l'ivermectine sur les convulsions chez les rats produites par lidocaïne et strychnine. *Vet Res Commun.* 31 : 863-872.
- Turner SA, Maclean JD, Fleckenstein L, Greenaway C (2005) Administration parentérale de l'ivermectine chez un patient atteint d'anguillulose disséminée. *Am J Trop Med Hyg.* 73 : 911-914.
- Twum-Danso NA (2003a) Encéphalopathie Loa loa temporairement liée à l'administration d'ivermectine rapports des programmes de traitement de masse de l'onchocercose de 1989 à 2001 : implications pour l'avenir. *Filaire J.* 2 (supplément 1) : 1-7.
- Twum-Danso NA (2003b) Événements indésirables graves après traitement à l'ivermectine pour lutte contre l'onchocercose : un examen des cas notifiés. *Filaire J.* 2 (supplément 1) : S3

- Uhlir J, Volf P (1992) Ivermectine : son effet sur le système immunitaire des lapins et des rats infestés par ectoparasites. *Vet Immunol Immunopathol.* 34 : 325-336.
- US FDA (1996) Document NDA de Stromectol® (ivermectine) comprimé de 6 mg élaboré par Merck Laboratoires de recherche. Accessible sur https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/050742ap.pdf
- FDA des États-Unis (2019) Ébauche de directives pour l'industrie - Études sur la sécurité de la grossesse après l'approbation. Accessible sur <https://www.fda.gov/media/124746/download>
- Van Amstel S, Portmann A, Cox S, Doherty T, Shelley Newman S (2008) Concentrations d'ivermectine dans le sang et le liquide céphalo-rachidien après administration intraveineuse à des lamas sains. Réunion annuelle de l'American College of Veterinary Internal Medicine. Résumé accessible sur : <https://www.vin.com/doc/?id=3865764>
- Van Hees, Raimon S, Fodjo JNS, Colebunders R (2020) Sécurité de l'ivermectine pendant la grossesse. *Lancet Glob Santé* 8 : e338.
- Vanapalli SR, Chen Y, Ellingrod VL, Kitzman D, Lee Y, Hohl RJ, Fleckenstein L (2003) Orange le jus diminue la biodisponibilité orale de l'ivermectine chez des volontaires sains. *Clin Pharmacol Ther.* 73 : P94.
- Veit O, Beck B, Steuerwald M, Hatz C (2006) Premier cas d'hépatite sévère induite par l'ivermectine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 100 : 795-797.
- E. Ventre, A. Rozières, V. Lenief, F. Albert, P. Rossio, L. Laoubi, D. Dombrowicz, B. Staels, L. Ulmann, Julia V, Vial E, Jomard A, Hacini-Rachinel F, Nicolas JF, Vocanson M (2017) L'ivermectine topique améliore l'inflammation cutanée allergique. *Allergie* 72 : 1212-1221.
- Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA (2012) L'ivermectine est une inhibiteur de l'import nucléaire médié par l'importine α/β capable d'inhiber la réplication du VIH-1 et du virus de la dengue. *Biochimie J* 443 : 851-856.
- Westlake CS, Aronoff DM (2020) Évaluation des risques d'exposition systémique maternelle à l'ivermectine pendant la grossesse chez les humains et les animaux vertébrés : un examen de la portée. *Curr Drug Saf.* 20 août, publié en ligne avant l'impression.
- Whitworth JA, Morgan D, Maude GH, Downham MD, Taylor DW (1991) Un essai communautaire de ivermectine pour l'onchocercose en Sierra Leone : effets indésirables après les cinq premiers cycles de traitement. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 85 : 501-505.
- Whitworth JA, Hay CR, McNicholas AM, Morgan D, Maude GH, Taylor DW (1992) Coagulation anomalies et l'ivermectine. *Ann Trop Med Parasitol.* 86 : 301-305.
- Wilkins AL, Steer AC, Cranswick N, Gwee A (2018) Est-il sûr d'utiliser l'ivermectine chez les enfants de moins de cinq ans et pesant moins de 15 kg? *Arch Dis Infant* 103 : 514-519.
- Wimmersberger D, Coulibaly JT, Schulz JD, Puchkow M, Huwyler J, N'Gbesso Y, Hattendorf J, Keizer J (2018) Efficacité et innocuité de l'ivermectine contre *Trichuris trichiura* chez les enfants d'âge préscolaire et d'âge scolaire : un essai contrôlé randomisé de recherche de dose. *Clin Infect Dis.* 67 : 1247-1255.
- OMS (2019) Liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé, 21st Lister. Accessible à : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06eng.pdf>.
- Yung CC (2012) Toxicité humaine aiguë des lactones macrocycliques. *Curr Pharm Biotechnol.* 13 : 999-1003.

Zargari O, Aghazadeh N, Moeineddin F (2016) Applications cliniques de l'ivermectine topique dans dermatologie. *Dermatol en ligne J.* 22 : 13030.

Zeng Z, Andrew NW, Arison BH, Luffer-Atlas D, Wang RW (1998) Identification du cytochrome P4503A4 en tant qu'enzyme principale responsable du métabolisme de l'ivermectine par les microsomes hépatiques humains. *Xénobiotique* 28 : 313-321.

X.CV de l'AUTEUR

1. ÉDUCTION

1976 MD, cum laude, Université Claude Bernard, Lyon, France
1980 Pharm.D., cum laude, Université Claude Bernard
1988 Ph.D., cum laude, Université Claude Bernard

2. EMPLOI ACTUEL

Consultant indépendant (*Conseil ImmunoSafe*): évaluation réglementaire de la toxicité, évaluation de la sécurité non clinique et clinique (avant et après commercialisation) avec une référence particulière à la sécurité immunologique des médicaments, des produits biologiques, des nanomédicaments et des dispositifs médicaux

3. EMPLOI ANTÉRIEUR

Professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine Lyon-Est, Université Claude Bernard de Lyon, et Président, Centre Antipoison et Service de Pharmacovigilance, Hôpitaux Universitaires de Lyon

4. AUTRES DIPLÔMES, AFFILIATIONS ET RÉCOMPENSES

1976 Diplôme de Toxicologie Médicale, Université Claude Bernard, Lyon
1977 Diplôme de Pharmacologie Cardiovasculaire et Rénale, Université Claude Bernard
1978 Diplôme de Pharmacologie Générale, Université Claude Bernard 1978
Diplôme de Biostatistique des Essais Cliniques, Université Paris-VI
1978 Diplôme d'Immunopharmacologie et Immunotoxicologie, Université Claude Bernard
1983 Expert agréé en Pharmaco-toxicologie, Ministère français de la Santé
1998 Toxicologue agréé Eurotox, British Toxicology Society
2001 Fellow, US Academy of Toxicological Sciences 2002
Gerhard Zbinden Annual Memorial Award, Eurotox
2010 Jeff Vos Career Achievement Award in Immunotoxicology, US Society of Toxicology 2011
Best Scientific Paper Award, American College of Toxicology
2014 Professeur émérite, Faculté de médecine Lyon-Est, Université Claude Bernard de Lyon

5. SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES OU PROFESSIONNELLES

Comités

1986-1998 International Collaborative Immunotoxicity Study (ICICIS), IPCS/WHO & CEE
1988-1996 Programme "Poison Centers in the World" (INTOX), IPCS/WHO
1992-2007 Haut Conseil d'Hygiène Publique, Ministère de la Santé
1992-2019 Fondateur et Président de l'Ecole d'été d'immunotoxicologie
1993-2002 Comité National d'Evaluation des Pesticides, Ministère de l'Agriculture 1995-Cadeau Expert français auprès de l'OCDE pour la toxicologie générale et l'immunotoxicologie
1997-2000 Comité scientifique des médicaments et des dispositifs médicaux, DGXXIV, Commission des Communautés européennes, Bruxelles
2001-2003 Comité Scientifique Spécialisé, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
2001-2003 Comité Scientifique de Sécurité des Aliments, ILSI Europe
2003-2011 Comité national des substances addictives et des drogues psychotropes, Agence française pour la sécurité des produits de santé
2004-2006 Comité national des cosmétiques, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
2004-2006 Comité d'évaluation des risques chimiques pour la santé humaine, Agence française de Santé au travail et environnementale Sécurité
2004-2011 Expert spécialisé en gestion des risques de l'UE, CHMP, EMA
2005-2010 Rapporteur, Comité national de la recherche biomédicale sur les nouveaux médicaments, français Agence de sécurité des produits de santé

2009-2011 Comité d'Experts Scientifique REACH, Agence Française de Recherche et de
Environnement Santé Sécurité

2009- Cadeau Comité d'immunotoxicologie (sécurité immunitaire) (HESI, Washington DC)

Comité éditorial

1988-1993 Immunopharmacology and Immunotoxicology (Marcel Dekker), Associate Editor
1993-2004 Toxicology (Elsevier, Amsterdam), Associate Editor for Immunotoxicology 1998- Cadeau
Journal of Applied Toxicology (John Wiley & fils), comité de rédaction 2001-2004 Human and
Experimental Toxicology (Arnold), comité de rédaction 2005- Cadeau Toxicologie (Elsevier,
Amsterdam), comité de rédaction 2005-2011 Immunopharmacologie internationale (Elsevier),
comité de rédaction 2008- Cadeau Health Sciences (Hungarian Hygiene Society), comité de rédaction
2008-2015 Open Journal of Immunology (Bentham), comité de rédaction

2011-2016 Therapeutic Advances in Drug Safety (Sage Publications, Londres), Comité de rédaction 2013-
Cadeau Journal of Immunotoxicology (Taylor & Francis, New York), comité de rédaction

6. PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Livres

- J Descotes. *Immunotoxicologie des médicaments et des produits chimiques*. Elsevier, Amsterdam. 1st édition (1986)
et 2nd édition révisée et mise à jour (1988)
- J Descotes. *Maladies immunitaires induites par les médicaments*. Elsevier, Amsterdam,
1990 J Descotes. *Introduction à l'immunotoxicologie*. Éd. Lacassagne, Lyon, 1992
- J Descotes, F Testud, P Frantz. *Les urgences en toxicologie* (Urgences en Toxicologie).
Maloine, Paris, 1992
- J Descotes. *Toxicologie humaine*. Elsevier, Amsterdam, 1996
- JH Dean, J Descotes et al. *Principes et méthodes d'évaluation de l'immunotoxicité directe
associés à l'exposition aux produits chimiques*. Critères d'hygiène du milieu, vol. 180, OMS,
Genève, 1996
- J Descotes. *Une introduction à l'immunotoxicologie*. Taylor & Francis, Londres, 1998
- L Manzo, J Descotes, J. Hoskins. *Composés organiques volatils dans l'environnement, risque
Évaluation et neurotoxicité*. Presse universitaire de Pavie, 1998
- Chevrel G, Granvogel JM, Mathieu H, Piéron C, Descotes J. *Dictionnaire Pratique des Médicaments
Injectables* (Dictionnaire pratique des produits pharmaceutiques injectables) Ed. MMI, Paris,
2001. J Seiler, G Bode, KS Gamaniel, D Diallo, K Olejniczak, J Descotes et al. *Manuel des non-
Tests de sécurité clinique*. OMS, Genève, 2004
- J Descotes. *Immunotoxicologie des médicaments et des produits chimiques : une approche expérimentale et clinique.
Principes et méthodes d'immunotoxicologie*. Elsevier, Amsterdam, 2004
- J Cohen-Tervaert, C Colosio, G Cooper, E Corsini, J Damoiseaux, J. Descotes, et al. *Principes et
Méthodes d'évaluation de l'auto-immunité associée à l'exposition aux produits chimiques*. Critères
d'hygiène du milieu, vol. 236. OMS, Genève, 2006
- RV House, J Descotes. *Cytokines en santé humaine : immunotoxicologie, pathologie et
Applications thérapeutiques*. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2007
- J Descotes : *Sécurité immunologique des produits thérapeutiques et chimiques humains*. Springer, Berlin
(échéance début 2022)
- J Descotes : *Immunotoxicologie des nanomédicaments. Une perspective de développement de médicaments*. Jenny
Stanford Publishing, Singapour (échéance début 2022)

Autres publications (Index H = 42)

82 chapitres.