

IVERMECTINE ET COVID-19

Pr Pierre-Jean GUILLAUSSEAU

Département of Médecine Interne. Hôpital Lariboisière 75010 Paris
et Université Paris-Sorbonne

L'ivermectine, antiparasitaire utilisé depuis des décennies et dont la sécurité d'emploi est bien connue, est active contre le SARS-Cov 2 in vitro et dans des modèles animaux. De ce fait, son utilisation a été proposée comme traitement de la COVID-19. En prophylaxie, chez des sujets exposés à des patients atteints de la COVID-19, l'ivermectine réduit la transmission de la maladie de 92% (résultats de 3 essais randomisés et contrôlés et de 4 études observationnelles). En traitement curatif, des résultats montrant l'efficacité de l'ivermectine sont observés dans 7 essais randomisés et contrôlés sur 12 réalisés avec une dose unique d'ivermectine (58%) et dans 7 essais sur 10 (70%) quand l'ivermectine est administrée de manière répétée pendant plusieurs jours. La méta-analyse des 6 essais randomisés contrôlés dans lesquels la mortalité était un critère pré-défini met en évidence une réduction de 75% à 84% du risque de décès chez les patients traités par ivermectine. La méta-analyse de 18 essais permet de conclure chez les patients traités par ivermectine à une diminution significative du délai de guérison, de la durée d'hospitalisation et du portage viral. L'ensemble des études confirme la bonne tolérance de l'ivermectine.

L'ivermectine, antiparasitaire à large spectre, a été découverte en 1970 au Japon par un microbiologiste, Satoshi Ōmura (1). Cette découverte a été consacrée d'un prix Nobel en 2015 eu égard aux services rendus à l'humanité. L'ivermectine a été en effet utilisée avec succès depuis plusieurs décennies dans de nombreux pays du monde, et notamment dans les pays en voie de développement, pour traiter l'onchocercose, la filariose, la strongyloïdose, la gâle et la pédiculose (1-3).

L'ivermectine possède en outre une activité antivirale contre de nombreux virus à la fois *in vitro* and *in vivo* (4,5) par inhibition de l'importation dans le noyau et la propagation des infections à virus ARN, tels le SARS-Cov2 (6,7). L'ivermectine inhibe *in vitro* la réplication et la liaison aux tissus de l'hôte du SARS-CoV-2 (7). L'ivermectine *in vitro* a des propriétés anti-inflammatoires et inhibe la production de cytokines et la transcription du facteur nucléaire NF-κB, puissant médiateur de l'inflammation (8-10). Enfin, l'ivermectine diminue la charge virale et les lésions tissulaires dans de

multiples modèles animaux infectés par le SARS-CoV-2 ou d'autres coronavirus de même type (11,12).

Ces propriétés ont conduit à proposer l'ivermectine comme appoint au traitement de la COVID-19, et nous présentons ici les résultats des essais cliniques en traitement préventif et curatif de la COVID-19 publiés ou en *pré-print* disponibles à ce jour, avec les résultats de notre analyse et de ceux de trois méta-analyses.

PROPHYLAXIE DE LA COVID-19 PAR L'IVERMECTINE

L'ivermectine prévient la transmission et le développement de la COVID-19 chez les personnes exposées à des patients atteints de la maladie.

Sept essais ont des résultats qui montrent une réduction importante et significative de la transmission de la COVID-19 grâce à la prophylaxie par l'ivermectine.

- **3 essais randomisés et contrôlés incluant 774 participants**

- **Essai d'Elgazzar et al.** (13) (article *en pre-print*)

Dans ce bras d'un essai multicentrique randomisé contrôlé en double insu réalisé en Egypte dans deux hôpitaux de l'université de Benha où étaient isolés des patients atteints de la COVID-19, ont été inclus 100 soignants avant exposition à des patients atteints et 100 personnels de service (après exposition), tous ayant un équipement de protection individuelle, répartis en deux groupes, 100 traités par ivermectine à la dose de 0,4 mg/kg administrée à J0 et J7 et 100 témoins. Une réduction importante et significative de la transmission de COVID-19 est observée dans le groupe ivermectine avec 2 cas de COVID-19 (2%), par comparaison au groupe témoin: 10 cas (10%) ($X^2=5,67$, $P<0,05$).

- **Essai de Shouman et al.** (14) (article *en pre-print*)

Dans cet essai multicentrique randomisé contrôlé en double insu réalisé à l'université de Zagazig en Egypte ont été inclus 304 sujets membres de familles de patients atteints de COVID-19. Parmi ceux-ci, 203 ont été traités par ivermectine à la dose de 0,25 mg/kg environ (15 mg/24 h entre 40 et 60 kg, 18 mg/24h entre 60 et 80 kg et 24 mg/24 h au-delà de 80 kg) administrée à J0, jour de constatation de la PCR positive chez le parent et à J3, et 101 témoins. Après une durée de suivi de 14 jours, une réduction importante et significative de la transmission de COVID-19 est observée dans le groupe ivermectine avec 15 cas (4,7%) par comparaison à 59 cas (58,4%) dans le groupe témoin, ($P<0,001$). En analyse univariée, l'OR (Odds-ratio ou rapport de côtes) était 12,53 (IC à 95% 7,40-21,2), en analyse multivariée OR 11,44 (IC 95% 4,44-29-47) ($P<0,001$ pour les deux comparaisons).

○ **Essai de Chala et al.** (15) (article *en pre-print*)

Dans cet essai prospectif randomisé et contrôlé en ouvert mené en Argentine, ont été inclus 334 travailleurs de santé en contact étroit avec des patients atteints de COVID-19, 117 traités par ivermectine (12 mg/semaine associée à Iota-Carrageenan*) comparés à 117 témoins. Après une durée de suivi de 4 semaines, une réduction importante et significative de la transmission de COVID-19 est observée dans le groupe ivermectine avec 4 cas (3,4%) comparés à 25 cas (21,34%) dans le groupe témoin ($P=0,0001$). Vingt patients présentaient des symptômes légers (4 dans le groupe ivermectine, 16 dans le groupe témoin), dans le groupe témoin 6 patients avaient une forme modérée de COVID-19, et 3 une forme sévère. La probabilité de développer une COVID-19 était significativement plus faible dans le groupe traité (OR 0,13, IC à 95% 0,03-0,40; $P=0,001$).

*Extrait sec de *Phodophyceas*, pourvu d'activité antivirale

● **4 études observationnelles incluant 2052 participants**

○ **Etude d'Alam et al.** (16) (article publié)

Dans cette étude menée à l'Hôpital de Dhaka au Bangladesh, 115 travailleurs de santé exposés à des patients atteints de COVID-19 ont été inclus et répartis en deux groupes, un groupe traité par deux doses d'ivermectine, 0,3 mg/kg à J0 et J3 ($n=38$) et un groupe témoin ($n=77$). Une réduction importante et significative de la transmission de la COVID-19 est observée après 4 mois de suivi dans le groupe ivermectine avec 4 cas (6,9%) comparé à 44 cas (73,3%) dans le groupe témoin ($P=0,05$).

○ **Etude de Behera** (17) (article publié)

Dans cette étude menée à l'Hôpital de Bhubaneswar (Inde), 186 paires cas-témoins (PCR+/PCR-) de travailleurs de santé exposés à des patients atteints de COVID-19 ont été incluses et suivies pendant 4 mois. Une réduction importante et significative de la transmission de COVID-19 est observée chez les travailleurs traités par deux doses d'ivermectine (0,3 mg/kg à J0 et J3) avec 38 cas (20,4%) comparés à 77 cas (41,7%) chez les travailleurs non traités ($P=0,001$). La prophylaxie par deux doses d'ivermectine était associée à une diminution de 73% du risque de développer la COVID-19 (OR 0,27, IC à 95% 0,15-0,51, $P=0,001$).

○ **Etude de Bernigaud et al.** (18) (article publié en Abstract)

Dans cette étude rétrospective, 121 personnes, 69 résidents (âge médian 90 ans, femmes 78,3%, co-morbidité 98,6%) et 52 personnels de santé d'une EPHAD de Seine et Marne ont reçu deux doses d'ivermectine (0,2 mg/kg à J0 et J7) en raison d'une épidémie de gale. Parmi

les personnes traitées, 11 (9,09%) ont développé une COVID-19 probable ou certaine. Parmi elles, 10/11 (90,99%) ont présenté une forme minime. Aucun patient n'est décédé. Ces personnes ont été appariées selon l'âge, l'effectif et le niveau économique à 3062 résidents (âge médian 86,2 ans, femmes 77,3%) de 45 EPHAD de Seine et Marne. Parmi ces derniers, 22,6% (IC 16,3-28,9) ont été atteints d'une COVID-19, comparés à 1,4 % des résidents traités par ivermectine, ($P=0,001$), avec une mortalité de 4,9% (IC 95% 3,2-6,5) comparée à aucun décès dans le groupe traité.

- **Etudes de Carvallo *et al.*** (19) (article publié)

Ce groupe a réalisé deux études à Buenos-Aires (Argentine).

Une première étude pilote prospective observationnelle menée à l'Hôpital Alberto Antranik Eurnekian de Buenos-Aires a inclus 229 travailleurs de santé PCR négatifs exposés à des patients atteints de COVID-19, et ayant tous un équipement protecteur. Parmi eux, 131 ont reçu de l'ivermectine (1 goutte d'une solution à 0,6 mg/ml 5 fois par jour pendant 14 jours) et du Iota-carrageenan 5 fois par jour. Après une durée de suivi de 14 jours, aucune des personnes du groupe traité n'a développé de COVID-19 comparé à 11/98 sujets du groupe témoin (11,1%) ($P<0,001$).

Dans une deuxième étude, menée dans 4 hôpitaux importants d'Argentine dont le précédent, 788 travailleurs de santé ont été traités à titre prophylactique par ivermectine à la dose de 12 mg/semaine et Iota-carrageenan 4 fois par jour et comparés à 407 témoins. Après une durée de suivi de 3 mois, aucune personne traitée par ivermectine/carrageenan n'a développé une COVID-19 contre 237 cas de COVID-19 chez les 407 témoins (58%) ($P<0,001$).

- **Des études en population**

- Hellwig et Maia (20) ont montré une association significative entre l'incidence de la COVID-19 et l'existence ou non d'une prophylaxie antiparasitaire par l'ivermectine dans le pays ou la région en cause. Ceci est particulièrement net avec une différence hautement significative entre les différents pays d'Afrique ($P=0,017$)
- Plus récemment, Quintero *et al* (21) ont rapporté que la distribution précoce d'ivermectine dans 25 départements du Pérou avait été suivie d'une chute rapide de l'excès de mortalité, chute de 59% 30 jours après le pic des décès et de 75% 45 jours après ce pic. Dans les 9 départements où une distribution de masse avait été réalisée en très peu de temps grâce à un programme national, le Mega-Operación Tayta (MOT) l'excès de mortalité à J30 avait chuté de 74%, chaque baisse de mortalité commençant dans les 11 jours suivant la mise en œuvre du plan MOT.

Même si ces données sont très indirectes et que de nombreux biais ne peuvent être éliminés, notamment une évolution spontanée de l'épidémie, ces résultats sont concordants entre les différentes régions concernées et pourraient suggérer un rôle protecteur de l'ivermectine.

Méta-analyse des essais de prophylaxie par l'ivermectine (22) (article *en pre-print*)

Cette méta-analyse a porté sur 7 études, 3 essais randomisés (13-15) et 4 études observationnelles (16,17,19). Elle met en évidence une efficacité très hautement significative de la prophylaxie de la COVID-19 par l'ivermectine chez des sujets exposés à des patients atteints de COVID-19, avec une diminution du risque de 92%. On observe ainsi le développement de 21 cas de COVID-19 chez les 420 personnes traitées (5%) comparés à 94 cas chez les 318 témoins non traités (29,5%) (OR 0,079, IC à 95% 0,047-0,135; $P=0,001$).

TRAITEMENT CURATIF DE LA COVID-19 PAR L'IVERMECTINE: ENSEMBLE DES ESSAIS CLINIQUES

- **Essais avec une dose unique d'ivermectine à J1 (11 essais contrôlés randomisés)**

- **Mahmud (23)** (article *en pre-print*)

Dans cet essai randomisé contrôlé en double insu contre placebo réalisé à l'Hôpital de Dhaka au Bangladesh, 183 patients atteints de COVID-19 (de gravité légère à modérée) ont été traités par une dose unique d'ivermectine 12 mg en association avec doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 5 jours. Ils ont été comparés à 180 patients atteints de COVID-19 de même gravité qui ont reçu un placebo.

- **Augmentation des améliorations précoces (à J7).** Une amélioration précoce est observée plus souvent dans le groupe traité: 111/183 patients (60,7%) contre 80/180 (44,4%) dans le groupe placebo (RR 0,53, $P<0,03$).
- **Réduction du risque de détérioration clinique.** Une détérioration de l'état clinique est observée moins souvent dans le groupe traité: 16/183 (8,7%) que dans le groupe placebo: 32/180 (17,8%) (RR 0,45, $P<0,013$).
- **Réduction du portage du virus.** La persistance d'une positivité de la PCR à J14 est moins fréquemment observée dans le groupe traité: 14/183 (7,7%) que dans le groupe placebo: 36/180 (20%) (RR 0,58, $P<0,01$).

- **Mortalité.** La mortalité est très faible dans cette cohorte atteinte de formes de gravité légère à modérée. On ne note pas de ce fait de différence entre les deux groupes: 0/183 (0%) vs. 3/180 (1,6%) (NS).

- o **Mohan et al** (24) (article *en pre-print*)

Dans cet essai randomisé contrôlé en double insu contre placebo réalisé à l'Hôpital de New Delhi, Inde, 125 patients atteints de COVID-19 (patients asymptomatiques, formes de gravité légère à modérée) ont été randomisés en 3 groupes: ivermectine en dose unique à J1 12mg (n=40) ou 24 mg (n=40) et placebo (n=45)

- **Durée d'hospitalisation: patients restant hospitalisés à J14**

- dose 24 mg : groupe ivermectine 2/40 (5%) vs groupe placebo 6/45 (13,3%), RR 0,38, $P=0,27$

- dose 12 mg : groupe ivermectine 3/40 (7,5%) vs 6/45 groupe placebo (13,3%), RR 0,56, $P=0,49$

- **Portage du virus**

- RT-PCR négative à J3 groupe ivermectine 24 mg 3/40 (7,5%), groupe ivermectine 12 mg 7/40 (17,5%) placebo 7/45 (15,5%) $P=0,42$

- RT-PCR négative à J5 groupe ivermectine 24 mg 19/40 (47,5%), groupe ivermectine 12 mg 14/40 (35,0%) placebo 14/45 (31,1%) $P=0,30$

- RT-PCR négative à J7 groupe ivermectine 24 mg 16/36 (44,4%), groupe ivermectine 12 mg 13/36 (36,1%) placebo 16/42 (38,1%) $P=0,79$

- o **Niaee et al** (25) (article *en pre-print*)

Cet essai multicentrique randomisé et contrôlé mené dans 5 hôpitaux d'Iran a comporté six groupes de 30 patients atteints de COVID-19 (de gravité légère à modérée), dont 2 groupes traités par une dose unique d'ivermectine (groupe 1 0,2 mg/kg/jour et groupe 3 0,4 mg/kg/jour) en association avec l'hydroxychloroquine à la dose de 200mg 2 fois par jour, et deux groupes témoins, groupe 5 placebo et groupe 6 traitement standard. Les groupes 2 et 4 traités par des doses répétées d'ivermectine seront vus au chapitre suivant.

- **Diminution de la durée de saturation basse en O2.** On observe une diminution de la durée de saturation basse en O2 dans les groupes traités par l'ivermectine (1 et 3): respectivement 2 jours (1-2) et 2 jours (1-4) vs. 3 jours (2-5) et 4 jours (2-6) dans les groupes traitement standard et placebo ($P=0,025$)

- **Diminution de la durée d'hospitalisation.** On observe une diminution de la durée d'hospitalisation dans les groupes traités par l'ivermectine (1 et 3): respectivement 6 jours (5-7) et 5 jours (4-7) vs. 7 jours (7-9) et 8 jours (6-11) dans les groupes traitement standard et placebo ($P=0,006$).

- **Diminution de la mortalité.** On observe une diminution du nombre de décès dans les groupes traités par l'ivermectine (1 et 3) : respectivement 0 (0%) et 0 (0%) vs. 5 (16,7%) et 6 (20%) dans les groupes traitement standard et placebo ($P=0,001$).

o **Spoorthi et al (26)** (article publié)

Dans cet essai randomisé et contrôlé sans groupe placebo mené à l'Hôpital d'Andhra Pradesh (Inde) ont été inclus 100 patients atteints d'une COVID-19 (gravité légère à modérée), 50 patients traités par l'association d'une dose unique d'ivermectine 0,2 mg/kg + doxycycline 100 mg 2 fois par jour et 50 patients traités par doxycycline seule 100 mg 2 fois par jour.

- **Diminution de la durée d'hospitalisation.** On observe une diminution de la durée d'hospitalisation dans le groupe traités par ivermectine + doxycycline : $6,67 \pm 2,0$ jours vs. $7,89 \pm 2,35$ jours dans groupe traité par doxycycline seule ($P=0,01$).

- **Diminution du délai de guérison.** Le délai de guérison est plus court dans le groupe ivermectine + doxycycline: $3,10 \pm 2,27$ jours que dans le groupe doxycycline seule ($4,69 \pm 2,83$ jours) ($P=0,03$).

o **Chowdhury et al (27)** (article *en pre-print*)

Dans cet essai randomisé contrôlé sans groupe placebo contre HCQ + azithromycine réalisé au Chakoria Upazilla Health Complex , Cox'Bazar, Bangladesh, 116 patients non hospitalisés atteints de COVID-19 PCR + (asymptomatiques/formes de gravité légère à modérée) ont été traités soit par ivermectine en dose unique à J1 0,2 mg/kg en association avec doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 10 jours ($n=60$), soit par l'association hydroxychloroquine (400 mg J1 puis 200 mg/jour de J2 à J10) + azithromycine 500 mg/jour pendant 5 jours ($n=56$)

- **délai de guérison:** tendance à une réduction proche de la significativité dans le groupe ivermectine + doxycycline: 5,93 (5-10) jours vs 6,99 (4-12) jours dans le groupe HCQ + AZT ($P=0,07$).

- **délai moyen de négativation de la PCR** 100% des patients du groupe ivermectine + doxycycline sont négatifs en 8,93 jours (8-13 jours) vs 96,3% du groupe

HCQ + AZT en 6,99 jours (5-15 jours), (deux patients de ce groupe ayant été hospitalisés et restant positifs à J15) ($P=0,23$).

○ **Rezai et al** (28) (article *en pre-print*)

Cet essai randomisé contrôlé a été réalisé dans les Hôpitaux Universitaires de Mazandaran- (Iran), chez 103 patients atteints de COVID-19 (formes de gravité modérée et sévère), l'ivermectine étant administrée en dose unique de 0,2 mg/kg

- **Réduction du délai de guérison:** réduction de 21,2% dans le groupe traité, (4,1 vs 5,2 jours) RR 0,79 ($P=0,018$)

- **Réduction de la durée d'hospitalisation :** réduction de 17,9% dans le groupe traité, (6,9 vs 8,4 jours) RR 0,82 ($P=0,01$).

○ **Raad et al** (29) (article *en pre-print*)

Dans cet essai randomisé et contrôlé en simple insu contre placebo mené à Beyrouth (Liban), ont été inclus 100 patients asymptomatiques PCR +, 50 recevant une dose unique d'ivermectine 0,2 mg/kg à J0 et 50 patients un placebo.

- **Risque d'hospitalisation :** risque dans le groupe ivermectine 0/50 (0,0%) vs 3/50 (6,0%) dans le groupe placebo, RR 0,14 ($P=0,24$)

- **Réduction du portage viral à J3:** réduction de 59,0% de la valeur du Ct dans le groupe ivermectine, RR 0,41 ($P=0,01$).

○ **Asghar et al** (30) (article *en pre-print*)

Cet essai randomisé et contrôlé a été mené à l'Hôpital militaire de Lahore au Pakistan chez 100 patients atteints de la COVID-19 (asymptomatiques/ formes de gravité légère à modérée) tous traités par chloroquine, 50 recevant une dose unique de 12 mg/kg d'ivermectine et 50 témoins

- **Réduction du portage viral à J7:** réduction du risque de 82,1% (RR 0,18, $P<0,001$)

○ **Podder et al** (31) (article publié)

Cet essai randomise et contrôlé a été mené au Bangladesh chez 62 patients atteints d'une COVID-19 (de gravité légère à modérée), 32 traités par ivermectine en dose unique de 0,2 mg/kg et 30 témoins

- **Délai de guérison par rapport à l'inclusion:** absence de différence de délai 5,31 ±2,48 jours vs 6,33 ±4,23 jours (RR 0,84, $P>0,05$).

o **Chaccour *et al*** (32) (article publié)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo mené à Barcelone (Espagne), ont été inclus 24 patients atteints de COVID-19 (formes de gravité modérée), vus dans les 72 premières heures après l'apparition des symptômes, 12 recevant une dose unique d'ivermectine 0,4 mg/kg à J1 et 12 un placebo.

- **Portage viral à J7:** pas de différence entre les deux groupes. Pour le gène N, 12/12 patients avaient une PCR+ dans les deux groupes, pour le gène E 11/12 dans le groupe ivermectine et 12/12 dans le groupe placebo (RR 0,92; IC à 95% 0,77-1,09, $P=1,00$).

- **Charge virale:** pas de différence entre les 2 groupes, même si la médiane de la charge virale pour les gènes E et N était 3 fois plus basse à J4 (gène E $1,6.10^5$ vs $4,9.10^5$, $P=0,248$; gène N $2,7.10^5$ vs $2,2.10^5$, $P=0,184$) et 18 fois plus basse à J7 (gène E 1018 vs 23550, $P=0,1659$; gène N 2255 vs 36800, $P=0,184$) dans le groupe ivermectine que dans le groupe placebo,

- **Disparition plus rapide de l'anosmie-hypo-osmie:** sur un suivi de 28 jours, réduction de 50% du nombre de jours avec ces symptômes dans le groupe traité par ivermectine: 76 vs 158 journées-patients ($P<0,001$).

o **Ahmed *et al.*** (33) (article publié)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo mené à l'Hôpital Universitaire de Dhaka, Bangladesh, ont été inclus 72 patients hospitalisés répartis en 3 groupes de 24 patients: groupe 1. ivermectine 12 mg dose unique à J1 + doxycycline 100 mg x 2 fois/jour /5 jours, groupe 2 ivermectine seule 12 mg/jour 5 jours, groupe 3 placebo

- **Persistance de symptômes à J7.** Pas de différence entre les 2 groupes: ivermectine + doxycycline 1/17 (5,9%) vs placebo 3/19 (15,8%) (RR 0,37, $P=0,28$).

- **Portage viral à J7.** Pas de différence entre les 2 groupes: ivermectine + doxycycline 16/23 (69,6%) vs placebo 20/23 (87,0%) (RR 0,80, $P=0,28$)

- **Portage viral à J14.** Pas de différence entre les 2 groupes: ivermectine + doxycycline 9/23 (39,1%) vs placebo 14/23 (60,9%) (RR 0,64, $P=0,24$)

- **Délai négativation de la PCR.** Pas de différence entre les 2 groupes: ivermectine + doxycycline 11,5 jours (IC à 95% 9,8-13,2) vs 12,7 jours (IC 11,3-14,2) placebo (RR 0,91, $P=0,27$).

○ **Bukhari *et al.*** (34) (article *en pre-print*)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé monocentrique mené à l'Hôpital Militaire de Lahore, Pakistan, ont été inclus 86 patients atteints d'une COVID-19 PCR + (formes de gravité légère à modérée), répartis en 2 groupes: groupe ivermectine 12 mg dose unique à J1 (n=41, âge $42,2 \pm 12,0$ ans) et groupe témoin (n=45, âge $39,0 \pm 12,6$ ans)

- **Diminution plus rapide du portage viral à J3 et J7:** PCR négative à J3 groupe ivermectine 17/41 (41,5%) vs groupe témoin 2/45 (4,4%), à J7 groupe ivermectine 37/41 (90,2%) vs groupe témoin 20/45 (44,4%) ($P=0,001$). La PCR était négative chez tous les patients des 2 groupes à J14.

• **Essais avec administration répétée d'ivermectine pendant plusieurs jours (11 essais contrôlés randomisés)**

○ **Elgazzar *et al.*** (13) (article *en pre-print*)

Dans cet essai multicentrique en double insu randomisé et contrôlé contre hydroxychloroquine réalisé en Egypte dans deux hôpitaux de l'université de Benha ont été inclus 400 patients atteints de COVID-19, 200 atteints d'une forme de gravité légère à modérée et 200 atteints d'une forme sévère, 200 étant traités par ivermectine en association avec azithromycine et 200 témoins traités par hydroxychloroquine. Les patients traités par ivermectine ont reçu 0,4 mg/kg/jour (dose maximum 24 mg/j) pendant 4 jours en association avec azithromycine 500 mg/jour pendant 6 jours, les patients des groupes témoin ont reçu de l'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg 2 fois par jour le 1^{er} jour puis 200 mg 2 fois par jour de J2 à J6.

- **Augmentation du nombre des améliorations cliniques.** Dans les formes légères à modérées, on observe dans le groupe traité par ivermectine + azithromycine une amélioration clinique dans 99/100 contre 74/100 dans le groupe témoin traité par hydroxychloroquine ($P < 0,03$), dans les formes sévères respectivement 94/100 et 50/100 ($P < 0,02$).

- **Réduction de la durée d'hospitalisation.** Dans les formes légères à modérées 5 \pm 1 jours dans le groupe traité par ivermectine + azithromycine vs 15 \pm 8 jours dans le

groupe témoin traité par hydroxychloroquine ($P < 0,001$), dans les formes sévères respectivement 6 ± 1 jours et 18 ± 8 jours ($P < 0,001$),

- **Réduction du délai de négativation de la PCR.** Dans les formes légères à modérées, 5 ± 1 jours dans le groupe traité par ivermectine + azithromycine vs 10 ± 4 jours dans le groupe témoin traité par hydroxychloroquine ($P < 0,001$), dans les formes sévères respectivement 6 ± 1 jours et 12 ± 4 jours ($P < 0,001$)

- **Réduction de la mortalité.** Dans les formes de gravité légère à modérée, décès de 1 patient sur 100 (1%) du groupe traité par ivermectine + azithromycine vs 22/100 (22%) dans le groupe dans le groupe témoin traité par hydroxychloroquine, dans les formes sévères décès de 4 patients sur 100 (4%) du groupe traité par ivermectine vs 30/100 (30%) du groupe témoin ($P < 0,001$).

o **Niaee et al (25)** (article *en pre-print*)

Dans cet essai multicentrique en double insu randomisé et contrôlé réalisé en Iran (dont le bras ivermectine à dose unique a été présenté plus haut) , 2 groupes de 30 patients atteints de COVID-19 (formes de gravité légère à modérée) ont été traités par des doses multiples d'ivermectine (groupe 2: 0,2 mg/kg /jour à J1, J3, J5 et groupe 4: 0,4 mg/kg /jour à J1 + 0,2 mg/kg /jour à J3 et J5) en association avec l'hydroxychloroquinine à la dose de 200 mg 2 fois par jour, et comparés à deux groupes témoins de 30 patients chacun, groupe 5 placebo et groupe 6 traitement standard.

- **Diminution de la durée de saturation basse en O₂.** On observe une diminution de la durée de saturation basse en O₂ dans les groupes traités par l'ivermectine en doses multiples (2 et 4): respectivement 3 jours (2-5) et 5 jours (3-6) vs. 3 jours (2-5) et 4 jours (2-6) dans les groupes traitement standard et placebo ($P=0,025$)

- **Diminution de la durée d'hospitalisation.** On observe une diminution de la durée d'hospitalisation dans les groupes traités par l'ivermectine en doses multiples (2 et 4): respectivement 8 (6-9) et 7 (6-10) vs. 7 jours (7-9) et 8 jours (6-11) dans les groupes traitement standard et placebo ($P=0,006$).

- **Diminution de la mortalité.** On observe une diminution du nombre de décès dans les groupes traités par l'ivermectine en doses multiples (2 et 4) respectivement 3 (10%) et 1 (3,3%) vs. 5 (16,7%) et 6 (20%) dans les groupes traitement standard et placebo ($P=0,001$).

o **Hashim et al (35)** (article *en pre-print*)

Dans cet essai multicentrique en double insu randomisé et contrôlé contre placebo réalisé à Bagdad, Irak, 70 patients atteints de COVID-19 (48 d'une forme de gravité légère à modérée, 11 d'une forme sévère et 11 en état critique) ont été traités par ivermectine 0,2 mg/kg par jour pendant 2 à 3 jours en association avec doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours. Ils ont été comparés à 70 patients atteints de COVID-19 (48 d'une forme de gravité légère à modérée, 22 d'une forme sévère, aucun en état critique) traités par doxycycline seule 100 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours.

- **Diminution du délai de guérison.** Le délai de guérison est plus court dans le groupe ivermectine + doxycycline ($10,6 \pm 5,3$ jours) que dans le groupe doxycycline seule ($17,9 \pm 6,8$ jours) ($P < 0,0001$).

- **Diminution du risque d'aggravation.** Une détérioration de l'état clinique est observée moins souvent dans le groupe traité par ivermectine + doxycycline (3/70, 4,28%) que dans le groupe doxycycline seule: (7/70, 10%) ($P < 0,05$).

- **Mortalité.** Pas de différence pour les formes de gravité légère et modérée: 0/48 dans les 2 groupes (NS). Formes sévères: diminution à la limite de la significativité dans le groupe ivermectine + doxycycline 0/11 (0%) vs 6/22 (27,2%) dans groupe doxycycline seule ($P = 0,052$). Formes critiques: groupe ivermectine + doxycycline 2/11 (18,2%) (aucun patient avec une forme de gravité critique dans le groupe témoin)

o **Kirti et al.** (36) (article *en pre-print*)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo réalisé en Inde, 55 patients atteints de COVID-19 (formes de gravité légère à modérée) ont été traités par 2 doses d'ivermectine (12 mg J1 et J2) et comparés à un groupe témoin de 57 patients.

- **Portage viral:** On n'observe pas de différence entre les deux groupes, groupe ivermectine 42/55 (76,4%) vs. groupe témoin 39/57 (68,4%), RR 1,12 ($P = 0,35$).

- **Transfert en unité de soins intensifs :** On n'observe pas de différence entre les deux groupes, groupe ivermectine, 5/55 (9,1%) vs groupe témoin 6/57 (10,5 %), RR 0,86, ($P = 0,80$)

- **Ventilation assistée;** tendance non significative à une réduction de 79% dans le groupe ivermectine, 1/55 (1,8%) vs groupe témoin 5/57 (8,8 %), RR 0,21, ($P = 0,09$)

- **Décès :** tendance non significative à une réduction de 88,7 % dans le groupe ivermectine, 0/55 (0%) vs groupe témoin 4/57 (7,0 %), RR 0,11, ($P = 0,12$).

o **Ahmed et al.** (33) (article *en pre-print*)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo mené à l'Hôpital Universitaire de Dhaka au Bangladesh, chez 72 patients hospitalisés répartis en 3 groupes de 24: groupe 1 ivermectine 12 mg dose unique à J1 + doxycycline 100 mg 2 fois/jour /5 jours), groupe 2 ivermectine 12 mg/jour 5 jours, groupe 3 placebo

- **Réduction de la persistance de symptômes (fièvre) à J7.** Tendence non significative à une diminution de 84,2% dans le groupe ivermectine: 0/17 (0%) vs placebo 3/19 (15,8%) (RR 0,15, $P=0,09$)

- **Diminution du portage viral à J7.** Diminution significative de 42,5% dans le groupe ivermectine 11/22 (50,0%) vs placebo 20/23 (87,0%) (RR 0,58, $P=0,01$)

- **Diminution du portage viral à J14.** Diminution significative de 62,7% dans le groupe ivermectine seule 5/22 (22,7%) vs placebo 14/23 (60,9%) (RR 0,37, $P=0,02$)

- **Diminution du délai de négativation de la PCR.** Diminution significative de 23,6% dans le groupe ivermectine 9,7 jours (IC à 95% 7,7-11,8) vs 12,7 jours (IC 11,3-14,2) dans le groupe placebo (RR 0,76, $P=0,02$).

○ **Okumus et al.** (37) (article *en pre-print*)

Dans cet essai en ouvert multicentrique randomisé et contrôlé sans groupe placebo mené en Turquie chez 60 patients atteints de COVID-19, 30 traités par ivermectine seule 0,2 mg/kg/jour pendant 5 jours et 30 patients traités par l'association favipiravir + HCQ + azithromycine

- **Mortalité.** Pas de différence entre les 2 groupes: ivermectine 6/30 (20,0%) vs. groupe traité par l'association favipiravir + HCQ + azithromycine 9/30 (30,0%) (RR 0,67, $P=0,55$)

- **Amélioration à J5.** Pas de différence entre les 2 groupes: ivermectine 16/30 (53,3%) vs. groupe traité par l'association favipiravir + HCQ + azithromycine 19/30 (63,3%) (RR 0,84, $P=0,60$)

○ **Babalola et al** (38) (article publié)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé sans groupe placebo mené à l'Hôpital de Bingham au Nigéria, 62 patients atteints d'une COVID-19 PCR + (formes de gravité légère à modérée) ont été répartis en 3 groupes: groupe 1 ivermectine seule 6 mg 2 fois par semaine pendant 1 semaine (n=21), groupe 2 ivermectine seule 12 mg 2 fois par semaine pendant 2 semaines (n=21), groupe 3 lopinavir + ritonavir (n=20).

- **Portage viral à J5 (ajusté):** tendance à une diminution de 63,9% dans le groupe ivermectine (RR 0,36, $P=0,11$)

- **Diminution du risque de persistance d'une PCR + dans le groupe à posologie la plus élevée.** Groupe 6 mg tendance à une diminution de 40,5% (RR 0,60, $P=0,12$), groupe 12 mg diminution significative de 58% (RR 0,42, $P=0,01$).

- **Réduction du délai de négativation de la PCR.** Groupe ivermectine 6 mg $6\pm 2,96$ jours, groupe ivermectine 12 mg $4,65\pm 3,2$ jours. Ensemble des deux groupes ivermectine 6 et 12 mg combinés: $5,33\pm 3,12$ jours, vs. groupe témoin $9,15\pm 7,42$ jours ($P=0,0066$).

○ **Chachar et al.** (39) (article publié)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo mené au Fatima Memorial Hospital de Lahore, Pakistan, ont été inclus 50 patients atteints d'une COVID-19 PCR + (formes de gravité légère à modérée), répartis en 2 groupes: groupe 1 ivermectine seule 0,6 mg/kg /jour pendant 5 jours et groupe témoin

- **Guérison à J7.** Absence de différence entre les 2 groupes : groupe ivermectine 9/25 (36%) vs. groupe témoin 10/25 (40,0%) (RR 0,90, $P=0,50$).

○ **Krolewiecki et al.** (40) (article en pre-print)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo mené à Buenos-Aires, Argentine, ont été inclus 45 patients atteints d'une COVID-19 PCR + (formes de gravité légère), répartis en 2 groupes: groupe 1 ivermectine seule 0,6 mg/kg pendant 5 jours ($n=30$) et groupe témoin ($n=15$).

- **Diminution de la charge virale à J5.** Réduction de la charge virale dose-dépendante chez les patients qui avaient les concentrations plasmatiques médianes d'ivermectine les plus élevées 72% (IQR 59-77) vs. 42% (IQR 31-73) chez les témoins ($P=0,004$).

○ **López-Medina et al.** (41) (article publié)

Dans cet essai en double insu randomisé et contrôlé contre placebo monocentrique mené à Cali, Colombie, ont été inclus 400 patients âgés en moyenne de 37 ans atteints d'une COVID-19 PCR + (formes de gravité légère), répartis en 2 groupes: groupe 1 ivermectine seule 0,3 mg/kg pendant 5 jours ($n=200$) et groupe placebo ($n=200$). Le suivi avait été assuré par téléphone.

- **Délai de guérison clinique (suivi de 21 jours):** absence de différence significative entre le groupe ivermectine: 10 jours (9-13) vs. 12 jours (9-13) dans le groupe placebo: (HR 1,07, IC à 95% 0,87-1,32; $P=0,53$). A J21, terme du suivi, les symptômes avaient disparu chez 82% des patients du groupe ivermectine et 79% des patients du groupe placebo (HR 1,23, IC 95% 0,75-2,01).

Cet essai est discuté, car la fréquence des effets secondaires est la même dans les deux groupes, dans cette population dans laquelle l'ivermectine avait été distribuée par les pouvoirs publics. On peut soupçonner qu'un nombre important des patients du groupe témoin avaient pris de l'ivermectine.

SYNTHESE DES ESSAIS RANDOMISES ET CONTROLES

La plupart des essais randomisés et contrôlés mettent en évidence des résultats en faveur de l'efficacité de l'ivermectine, en sachant que l'interprétation des résultats est rendue difficile par la différences de paramètres d'un essai à l'autre, par la gravité variable de la COVID-19 des patients inclus (très peu d'évènements, notamment de décès dans certains groupes), par la petite taille des groupes de certaines études qui rend l'utilisation des statistiques difficile, et enfin par l'association de l'ivermectine à d'autres traitements, doxycycline ou hydroxychloroquine. En outre, certaines études sont au stade de *pre-print* et n'ont pas reçu de validation par les pairs. Nous avons séparé dans cette analyse le mode d'administration de l'ivermectine, dose unique ou doses répétées.

Notre méta-analyse concernant la mortalité apparaît au chapitre suivant.

- **Dose unique d'ivermectine à J1** (dont 4 essais en association avec la doxycycline, deux essais en association avec l'hydroxychloroquine et un essai en association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine)

- Amélioration clinique précoce (J7) : 1 essai positif sur 2
- Absence de détérioration clinique: 1 essai positif sur 1
- Réduction du délai de guérison clinique: 3 essais positifs sur 5
- Réduction de la durée d'hospitalisation: 4 essais positifs sur 5
- Réduction du nombre de décès: 1 essai positif sur 2
- Réduction du délai de négativation de la PCR: 2 essais négatifs sur 2
- Réduction du portage viral : 2 essai positif sur 2 à J3, 2 essais positifs sur 4 à J7, 1 essai positif sur 2 à J14

Conclusion : résultats en faveur de l'ivermectine administrée en dose unique dans 6 essais sur 12

- **Doses multiples d'ivermectine** (dont un essai en association avec la doxycycline et deux essais en association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine)
 - Amélioration clinique précoce (J7): sur 4 essais, 1 essai positif et 1 essai avec tendance à la limite de la significativité ($P=0,09$)
 - Absence de détérioration clinique: 1 essai positif sur 1
 - Réduction du délai de guérison clinique: 1 essai positif sur 1
 - Réduction de la durée d'hospitalisation : 2 essais positifs sur 2
 - Réduction du nombre de décès: sur 5 essais, 2 essais positifs et 2 essais avec une tendance à la limite de la significativité (P respectivement 0,052 et 0,12), 1 essai négatif (du fait d'un très faible effectif)
 - Réduction du délai de négativation de la PCR: 3 essais positifs sur 3
 - Réduction du portage viral: sur 4 essais 2 essais positifs et 1 essai avec tendance à la limite de la significativité ($P=0,11$)

Conclusion: résultats en faveur de l'ivermectine administrée en doses répétées pendant plusieurs jours dans 7 essais sur 10

RESULTATS DES META-ANALYSES

- **Présente méta-analyse**
 - Notre méta-analyse porte sur 6 essais randomisés contrôlés comportant 1255 patients atteints de COVID19 avec des décès dans les groupes témoins (13,23,25,34,35,36).
 - **Diminution significative de la mortalité de 75%:** 17/658 patients (2,58%) traités par ivermectine (seule dans 2 essais et dans l'un des bras d'un essai, en association avec doxycycline dans 2 essais, azithromycine dans 1 essai, hydroxychloroquine dans 1 essai) vs. 85/597 patients témoins (14,22%) ($X^2=56,94$, $P<0,0005$).
 - Si l'on fait la méta-analyse en ajoutant comme Andrew Hill aux 6 essais précédents 4 essais dans lesquels aucun décès n'est observé (23,32,33,38), sur un total de 1565 patients inclus, la réduction de la mortalité est de 84% (X^2 64,19, $P<0,0005$).
- **Méta-analyse de Kory et al (22)** (article *en pre-print*)

Cette méta-analyse a porté sur 8 essais randomisés contrôlés et 4 études observationnelles (42-45) (2 articles publiés et 2 articles *en pre-print*)

- **Réduction significative du délai de guérison** (8 essais randomisés contrôlés)
 - Dose unique d'ivermectine: réduction de $- 0,534 \pm 0,104$ jours (-0,84 à -0,048) ($P=0,028$)
 - Doses multiples d'ivermectine: réduction de $- 1,82 \pm 0,110$ jours (- 2,036 à - 1,604) ($P < 0,001$)
 - Combiné dose unique + doses multiples : réduction de $- 1,141 \pm 0,076$ jours (- 1,289 à - 0,993) ($P < 0,001$)
- **Diminution significative de la mortalité**
 - 6 essais randomisés contrôlés: OR 0,134 (0,065-0,277) ($P < 0,001$)
 - 4 études observationnelles OR 0,451 (0,258-0,789) ($P < 0,005$)
 - Combiné des 6 essais randomisés contrôlés et des 4 études observationnelles: OR 0,288 (0,185-0,448) ($P < 0,001$).

- **Méta-analyse de Hill *et al* (46)** (article *en pre-print*)

Cette méta-analyse porte sur 18 essais randomisés contrôlés, 9 avec une dose unique d'ivermectine, 9 avec des doses multiples, soit 2282 patients inclus.

- **Diminution significative du délai de guérison** dans 4 essais randomisés contrôlés sur 6
- **Diminution significative de la durée d'hospitalisation** dans 5 essais randomisés contrôlés sur 5
- **Diminution significative de la durée de portage viral** dans 7 essais randomisés sur 9, avec un effet-dose réponse dans un essai
- **Diminution significative de la mortalité** dans 6 essais randomisés contrôlés incluant 1285 patients atteints d'une COVID-19 de gravité modérée à sévère, **diminution de 75% de la mortalité dans le groupe ivermectine** 14/658 patients (2,1%) vs. 57/597 patients du groupe témoin (9,5%) (RR 0,25, IC à 95% 0,12-0,52; $P=0,0002$).

- **Méta-analyse de Lawrie T *et al.* (47)** (pre-print OSF)

Cette méta-analyse porte sur 21 essais randomisés et contrôlés comportant 2741 patients.

- **Efficacité de l'ivermectine en prophylaxie:** réduction en moyenne des transmissions de 86% (IC à 95% 79-91%).
- **Réduction significative de la mortalité.** Dans 13 essais randomisés contrôlés, comportant 1892 participants, réduction significative des décès de 68% (IC à 95%

28-86) dans le groupe ivermectine (2,5%) comparé au groupe témoin (9,1%) (RR 0,32, IC à 95% 0,14-0,72).

- **Méta-analyse de Nardelli *et al* (48) (article publié 12 03 2021)**

Cette méta-analyse porte sur 9 essais randomisés contrôlés, tous réalisés avec des doses multiples d'ivermectine, soit 1323 patients inclus.

- **Diminution significative de 81% de la mortalité dans le groupe ivermectine**
14/703 patients (1,99%) vs. 57/620 patients du groupe témoin (9,19%) (OR 0,19, IC 95% 0,10-0,34; $P=0,00001$).

SECURITE D'EMPLOI DE L'IVERMECTINE

La tolérance de l'ivermectine, qui est rapportée dans 7 des essais randomisés contrôlés que nous avons analysés (13,23,27,38,39,40,41), est bonne. Les effets secondaires sont le plus souvent absents ou rares et bénins (13,23,38) et de même fréquence dans les groupes ivermectine et témoin (27,40,41). Mohand *et al.* (23) rapportent des troubles de type dyspepsie sans ulcère chez 3,8% des patients du groupe ivermectine et chez aucun du groupe témoin ($P=0,018$), Chachar *et al.*(39) des sensations de brûlure thoracique chez 32% des patients du groupe ivermectine. Aucun effet secondaire sérieux n'est signalé. Ces résultats sont en accord avec ceux de la revue de Kircik *et al.* (49). Ces auteurs rapportent que de très rares effets secondaires sans gravité ont été observés chez des millions de patients traités par l'ivermectine, et que pratiquement aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée.

CONCLUSIONS

Au terme de cette revue des données disponibles (avec la réserve vue plus haut d'articles en *pre-print*) concernant l'efficacité de l'ivermectine dans la prophylaxie et le traitement curatif de la COVID-19 et sa sécurité d'emploi, on peut conclure à

- une excellente efficacité de l'ivermectine en prévention de l'infection par SARS-Cov2 chez des sujets exposés à des patients atteints de COVID-19, avec une réduction de 92% du risque de transmission

- des résultats en faveur de l'efficacité de l'ivermectine en traitement curatif de patients atteints de COVID-19 de sévérité diverse:

- **résultats positifs dans 7 essais randomisés et contrôlés sur 12 (58%) avec une dose unique d'ivermectine**

- **résultats positifs dans 7 essais randomisés et contrôlés sur 10 (70%) avec des doses d'ivermectine administrées de manière répétée pendant plusieurs jours**

Il est possible de synthétiser les effets de l'ivermectine par les résultats suivants:

- **cliniquement: amélioration clinique précoce plus fréquente, réduction du risque d'aggravation, diminution du délai de guérison clinique et de la durée d'hospitalisation, réduction du nombre de décès**
- **en termes virologiques : réduction du délai de négativation de la PCR et du temps de portage viral.**

Enfin, et c'est le résultat le plus important: la méta-analyse des essais randomisés et contrôlés dans lesquels le risque de décès était l'un des critères d'évaluation pré-définis, démontre que le traitement par ivermectine réduit de 75 à 84% la mortalité par COVID-19.

Références

1. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - Old drug, new tricks? Trends Parasitol 2017; 33: 463-72
2. Ashour DS. Ivermectin: From theory to clinical application. Int J Antimicrob Agents 2019; 54:134-42
3. Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more. Trends Parasitol 2021; 37:48-64
4. Azeem S, Ashraf M, Rasheed MA, *et al.* Evaluation of cytotoxicity and antiviral activity of ivermectin against Newcastle disease virus. Pak J Pharm Sci 2015; 28:597-602
5. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, *et al.* Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. J Antimicrob Chemother 2012; 67:1884-94
6. Jans DA, Martin AJ, Wagstaff KM. Inhibitors of nuclear transport. Curr Opin Cell Biol 2019; 58: 50-60
7. Caly L, Druce JD, Catton MG, *et al.* Jans DA. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104787
8. Zhang X, Song Y, Ci X, *et al.* Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res 2008; 57, 524-9
9. Ci X, Li H, Yu Q, *et al.* Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. Fundam Clin Pharmacol 2009; 23: 449-55
10. Zhang L, Deng X, Xiong H, *et al.* . Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. Int Immunopharmacol 2009; 9: 354-9
11. Arévalo AP, Pagotto R, Porfido J, *et al.* Ivermectin reduces coronavirus infection *in vivo*: a mouse experimental model. bioRxiv 2020; Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.363242v1>
12. De Melo GD, Lazarini F, Larrous F, *et al.* Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.21.392639>
13. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, *et al.* Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research square 2020 doi:10.21203/rs.3.rs-100956/v2

14. Shouman W. Use of ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19. 2020. [ClinicalTrials.gov /ct2/show/NCT04422561](https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT04422561)
15. Chala RE Prophylaxis Covid-19 in healthcare agents by intensive treatment with ivermectin and iota-carrageenan (Ivercar-Tuc). 2020. [ClinicalTrials.gov NCT04701710](https://ClinicalTrials.gov/NCT04701710)
16. Alam MT, Murshed R, Gomes PF, *et al.* Ivermectin as pre-exposure prophylaxis for COVID 19 among healthcare providers in a selected tertiary hospital in Dhaka An observational study. *European Journal of Medical and Health Sciences* 2020; 2: 1-5
17. Behera P, Patro BK, Singh AK, *et al.* Role of ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *PLoS One* 2021; 16: e0247163
18. Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, *et al.* Bénéfice de l'ivermectine: de la gale à la COVID-19, un exemple de sérendipité. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147: A194
19. Carvalho H, Hirsch R, Psaltis A, *et al.* Study of the efficacy and safety of topical ivermectin + iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. *J Biomed Res Clin Invest* 2020; 2 Issue 1.1007 doi.org/10.31546/2633-8653.1007
20. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 Prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *J Antimicrob Agents* 2021; 57:106248
21. Chamie-Quintero JJ, Hibberd J, Scheim D. Sharp reductions in COVID-19 case fatalities and excess deaths in Peru in close time conjunction, state-by-state, with ivermectin treatments. *SSRN Electronic Journal* [doi 10.2139/ssrn.3765018](https://doi.org/10.2139/ssrn.3765018)
22. Kory P, Meduri U, Iglesias J, *et al.* Review of the emerging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *Frontiers* 2021 [10.31219/osf.io/wx3zn](https://doi.org/10.31219/osf.io/wx3zn)
23. Mahmud R. A randomized, double-blind placebo controlled clinical trial of ivermectin plus doxycycline for the treatment of confirmed COVID-19 infection. [ClinicalTrials.gov NCT04523831](https://ClinicalTrials.gov/NCT04523831)
24. Mohan A, Tiwari P, Suri TM *et al.* Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. *Research square* 2021 [doi: 10.21203/rs.3.rs-191648/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-191648/v1)

25. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, *et al.* Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. Research square 2020 doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1
26. Spoorthi VSS. Utility of ivermectin and doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. International Archives of Integrated Medicine 2020; 7:177-82
27. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, *et al.* A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID19 patients. Research square 2020 doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1
28. Rezai M. Effectiveness of ivermectin in the treatment of coronavirus infection in patients admitted to educational hospitals of Mazandaran in 2020 2020 <https://en.irct.ir/trial/49174>
29. Raad H. In vivo use of ivermectin (IVR) for treatment for coronavirus infected patients (COVID-19): a randomized controlled trial. 2020 <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=54707>
30. Asghar A, Parveen N, Bukhari KH, *et al.* Efficacy of Ivermectin in COVID-19. 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392713>
31. Podder S, Chowdhury N, Sina M, *et al.* Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomized controlled study. IMC J Med Sci 2020; 14: 002
32. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, *et al.* The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine. 2021; 32: 100720
33. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, *et al.* A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis 2021; 103: 214-6
34. Bukhari KHS, Asghar A, Perveen N, *et al.* Efficacy of ivermectin in COVID-19 patients with mild to moderate disease. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840>
35. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, *et al.* Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020 doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345

36. Kirti R, Roy R, Pattadar C, *et al.* Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 - A double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
37. Okumus N. Ivermectin for Severe COVID-19 management. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646109>
38. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, *et al.* Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. QJM. 2021 Feb 18:hcab035 (Epub ahead of print)
39. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, *et al.* Effectiveness of ivermectin in SARSCoV-2 / COVID-19 patients. International Journal of Sciences 2020; 9: 31-35
40. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, *et al.* Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. [Preprint] Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3714649>
41. López-Medina E, López P, Hurtado IC, *et al.* Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2021 Mar 4. doi: 10.1001/jama.2021.3071. Epub ahead of print
42. Rajter JC, Sherman M., Fatteh N, *et al.* Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19 (ICON study). *Chest* 2021; 159: 85-92
43. Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, *et al.* Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol* 2020; 56: 828-30
44. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, *et al.* Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial). medRxiv. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>
45. Budhiraja S, Soni A, Jha V, *et al.* Clinical profile of first 1000 COVID-19 cases admitted at tertiary care hospitals and the correlates of their mortality: an Indian experience. medRxiv. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223>
46. Hill A, for the International Ivermectin Project Team. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Research square 2021 doi.org/10.21203/rs.3.rs-148845/v1
47. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, *et al.* Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. OSF pre-print <https://osf.io/k37ft/>

48. Nardelli P, Zangrillo A, Sanchini G, *et al.* Crying wolf in time of Corona: the strange case of ivermectin and hydroxychloroquine. Is the fear of failure withholding potential life-saving treatment from clinical use? *Signa Vitae* 2021 doi:10.22514/sv.2021.043.
49. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, *et al.* Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 325-32