



# L'IVERMECTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID ?

## LE POINT DES DONNEES SCIENTIFIQUES EXISTANTES

Par Collectif Reinfocovid, le 16 mars 2021

Temps de lecture : 10 min

### QU'EST-CE QUE L'IVERMECTINE ?

L'ivermectine (IVM) est un **médicament antiparasitaire** à large spectre utilisé depuis plus de 30 ans pour le traitement et le contrôle des infections parasitaires. Chez l'homme, il permet notamment de traiter l'onchocercose (cécité des rivières), les filarioses lymphatiques et la gale (Ōmura, 2008). Le contrôle de ces maladies par l'ivermectine lui a valu d'être inscrite sur la "Liste des médicaments essentiels" par L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'ivermectine est également utilisée en médecine vétérinaire pour le traitement des endo- et ecto-parasites des animaux d'élevage.

William C. Campbell et Satoshi Ōmura, qui ont découvert et développé l'ivermectine, ont reçu le prix Nobel de médecine en 2015 récompensant l'ensemble leurs travaux sur cette molécule (Crump and Omura, 2011).

**L'ivermectine, avec plus de 3,7 milliards de doses distribuées dans le monde au cours des 40 dernières années, possède un excellent profil de sécurité.** De nombreuses études font état de faibles taux d'événements indésirables, dont la majorité sont légers, transitoires et largement attribués à la réaction inflammatoire de l'organisme à la mort des parasites contre lesquels le traitement est dirigé (Kircik *et al.*, 2016). Il est à noter que l'ivermectine cible les canaux chlorures glutamate-dépendant des invertébrés, absents chez les mammifères, assurant ainsi une très bonne innocuité du médicament.

L'ivermectine possède également des **propriétés antivirales, antibactériennes, anticancéreuses et anti-inflammatoires**. Concernant ses **propriétés antivirales**, l'ivermectine a montré ses puissants **effets antiviraux *in vitro*** contre plusieurs virus à ARN, tels que le virus Zika, le virus de la grippe A, le virus de la maladie de Newcastle, le virus



Chikungunya, le virus de la fièvre jaune, le virus de la dengue, le virus de l'encéphalite japonaise mais également le VIH et les virus à ADN tels que le polyomavirus BK et l'herpèsvirus équin de type 1 (Heidary and Gharebaghi, 2020). Elle a donc rapidement été envisagée et évaluée comme un médicament possible du SARS-CoV-2 et fait l'objet de recherches approfondies dans le cadre d'essais cliniques (Gupta *et al.*, 2020).

## COMMENT AGIT L'IVERMECTINE SUR LE SARS-COV-2 ?

Depuis le début de la crise, plusieurs études ont dévoilé les mécanismes d'action possibles de l'ivermectine en traitement du SARS-CoV-2 :

- **L'ivermectine réduit l'entrée du virus SARS-CoV-2 dans nos cellules** et donc l'infectiosité du virus en se liant à la protéine Spike du Sars-Cov-2 et empêchant ainsi sa liaison avec le récepteur ACE-2 présent à la surface de nos cellules (Lehrer and Rheinstein, 2020).
- **L'ivermectine réduit la réplication de l'ARN viral du SARS-CoV-2** (Caly *et al.*, 2020) en interférant avec plusieurs protéines requises pour la réplication du virus (Lehrer and Rheinstein, 2020; Sen Gupta *et al.*, 2020) ainsi que l'enzyme RdRp (SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase) (Swargiary, 2020).
- **L'ivermectine empêche le virus de « communiquer » avec le noyau de nos cellules :**  
La protéine cargo du SARS-CoV-2 se lie à l'Importin (IMP)  $\alpha/\beta 1$  de l'hôte afin de migrer dans le noyau et de réduire la réponse antivirale de la cellule hôte. L'IVM interagit directement avec l'IMP $\alpha$  et empêche son interaction avec IMP $\beta 1$ , empêchant ainsi l'heterodimere Importin  $\alpha/\beta 1$  de se lier à la protéine virale cargo du SARS-CoV-2 et donc son entrée dans le noyau (Caly *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). L'IVM bloque ainsi la reconnaissance du signal de localisation nucléaire (NLS) par le virus.
- **L'ivermectine exerce également des effets anti-inflammatoires** en bloquant la voie inflammatoire NF-kB (le plus puissant médiateur de l'inflammation) et la production de cytokines (Zhang *et al.*, 2008, 2009; Ci *et al.*, 2009) et peut donc réduire la tempête cytokinique associée à la phase tardive de Covid19.

**Des études *In vivo* chez l'animal ont montré l'intérêt de l'ivermectine dans l'infection par le SARS-CoV-2 :**

- **L'ivermectine diminue** de manière significative **la charge virale** et protège contre les lésions des organes dans de multiples modèles animaux lorsqu'ils sont infectés par le SARS-CoV-2 ou par des coronavirus similaires (Arévalo *et al.*, 2020; De Melo, G.D. *et al.*, 2020).



## ACTION DE L'IVERMECTINE EN CLINIQUE DANS LA COVID19

- **L'ivermectine prévient la transmission et le développement de la maladie Covid19** chez les personnes exposées à des patients infectés (Carvalho, Hirsch, Psaltis, *et al.*, 2020; Elgazzar *et al.*, 2020; Priyamadhaba Behera *et al.*, 2021; Bernigaud *et al.*, 2021; Hellwig and Maia, 2021; Shouman *et al.*, 2021).
- **L'ivermectine accélère la guérison** et prévient la détérioration chez les patients présentant une maladie légère à modérée traitée tôt après les symptômes (Alam, Murshed, Bhiuyan, *et al.*, 2020; Carvalho, Hirsch, and Farinella, 2020; Elgazzar *et al.*, 2020; Gorial *et al.*, 2020; Khan, M.S.I. *et al.*, 2020; Morgenstern *et al.*, 2020).
- **L'ivermectine accélère le rétablissement, permet d'éviter l'admission aux soins intensifs et réduit la mortalité** des patients hospitalisés (Elgazzar *et al.*, 2020; Hashim *et al.*, 2020; Khan, M.S.I. *et al.*, 2020; Niaee *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2020; Spoorthi and Sasank, 2020; Rajter *et al.*, 2021).
- **L'ivermectine réduit la mortalité** chez les patients atteints d'une forme grave de Covid19 (Elgazzar *et al.*, 2020; Hashim *et al.*, 2020; Rajter *et al.*, 2021).
- **L'ivermectine entraîne des réductions frappantes des taux de létalité** dans les régions où son utilisation est répandue (Chamie, 2020).

## BILAN DES ETUDES SCIENTIFIQUES

**Au 11 mars 2021, il existe 68 études scientifiques évaluant l'effet de l'ivermectine sur le SARS-CoV-2, dont 33 ont été revues par des pairs.**

**Parmi ces 68 études scientifiques, il existe 50 essais cliniques avec des résultats comparant des groupes traités et contrôle. Dans ces 50 essais cliniques (dont 24 randomisés), l'ivermectine a été utilisée dans :**

11 essais à titre prophylactique

39 essais dans le traitement de la COVID-19 (19 précocement dès les premiers symptômes et 20 à des stades tardifs et souvent graves de la Covid19.)

De plus, il existe 17 essais cliniques en cours dont les résultats sont attendus pour 2021 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Voici un résumé des résultats statistiquement significatifs des essais contrôlés, pouvant servir de base de preuves cliniques pour l'utilisation potentielle de l'ivermectine dans la Covid19 (voir tableaux récapitulatifs Annexe) :



Essais contrôlés dans la **prophylaxie** de la Covid19 (11 études) (Tableau Annexe 1)

**Les 11 essais contrôlés disponibles montrent tous des réductions statistiquement significatives de la transmission :**

- 4 essais contrôlés randomisés (RCT) avec des réductions statistiquement significatives des taux de transmission, N=1238 patients (Elgazzar *et al.*, 2020; Vallejos *et al.*, 2020; Chahla, 2021; Shouman *et al.*, 2021),
- 7 essais contrôlés observationnels (OCT) avec des réductions statistiquement significatives des taux de transmission, N=5329 patients (Alam, Murshed, Gomes, *et al.*, 2020; Carvallo, 2020; Carvallo, Hirsch, Psaltis, *et al.*, 2020; Bernigaud *et al.*, 2021; Hellwig and Maia, 2021; P Behera *et al.*, 2021; Priyamadhaba Behera *et al.*, 2021).

Essais contrôlés dans le **traitement** de la Covid19 (39 études) (Tableaux annexe 2 et 3)

Actuellement, 19 essais comprenant au total plus de 3 000 patients atteints de **formes légères** de la maladie en **consultation externe** ont été réalisés. Ces essais comprennent 13 RCT (Afsar *et al.*, 2020; Asghar, 2020; Podder *et al.*, 2020; Raad, 2020; Chowdhury *et al.*, 2020; Hashim *et al.*, 2020; Mahmud, 2020; Mohan *et al.*, 2021; Babalola *et al.*, 2021; Chaccour *et al.*, 2021; Kirti *et al.*, 2021; Lima-Morales *et al.*, 2021; López-Medina *et al.*, 2021), 2 essais observationnels (Cadebiani *et al.*, 2020; Elalfy *et al.*, 2021) et de quatre séries de cas (Alam, Murshed, Bhiuyan, *et al.*, 2020; Carvallo, Hirsch, and Farinella, 2020; Espitia-Hernandez *et al.*, 2020; Morgenstern *et al.*, 2020).

Sur ces 19 essais utilisant l'ivermectine en **traitement précoce** en ambulatoire, **15 essais montrent des effets bénéfiques de la molécule**, 3 essais sont sans différence significative, malgré une tendance positive, et un seul essai ne montre pas d'amélioration (Tableau annexe 2).

Les effets bénéfiques de l'ivermectine en traitement précoce de la Covid19 qui sont décrits dans ces essais sont :

- **Amélioration de la symptomatologie clinique**
- **Réduction du temps de récupération**
- **Réduction du portage viral, réduction du temps de négativation du test PCR**
- **Réduction du risque d'hospitalisation**
- **Réduction de la mortalité globale**

Il existe 20 essais utilisant l'ivermectine en **traitement à des stades avancés** de la maladie sur des **patients hospitalisés**. Ces essais comprennent 13 RCT (Rezai, 2020; Spoorthi and Sasank, 2020; Chachar *et al.*, 2020; Elgazzar *et al.*, 2020; Hashim *et al.*, 2020; Krolewiecki *et al.*, 2020; Niaee *et al.*, 2020; Okumus *et al.*, 2020; Ahmed *et al.*, 2021; Beltran-Gonzalez *et al.*, 2021; Pott-Junior *et al.*, 2021; Bukhari *et al.*, 2021; Galan *et al.*, 2021), 6 OCT (Budhiraja *et al.*, 2020; Camprubí *et al.*, 2020; Gorial *et al.*, 2020; Khan, M.S.I. *et al.*,



2020; Patel *et al.*, 2020; Rajter *et al.*, 2021) et une étude rétrospective d'analyse de base de données (Soto-Becerra *et al.*, 2020).

Sur ces 20 essais utilisant l'ivermectine sur des stades sévères de la maladie, **15 essais montrent un effet bénéfique de la molécule** et 5 études sont sans différence significative (Tableau annexe 3).

Les effets bénéfiques de l'ivermectine en traitement tardif de la Covid19 chez les patients hospitalisés qui sont décrits dans ces essais sont :

- **Réduction du temps de récupération clinique**
- **Réduction du temps de négativation du test PCR**
- **Réduction de la durée d'hospitalisation**
- **Réduction des admissions en réanimation**
- **Réduction de la mortalité globale**

## CONCLUSION

L'ensemble des études existantes montre une amélioration de la survie, un rétablissement clinique plus rapide et des signes d'effet dose-dépendant de la clairance virale pour les patients traités par ivermectine plutôt que par contrôle. Même si des essais cliniques supplémentaires, de meilleure qualité et à plus grande échelle, ne pourraient être que bénéfiques, il est intéressant de noter que les avantages apparents de l'ivermectine contre la Covid-19 semblent pouvoir s'appliquer à tous les stades de la maladie, de la prophylaxie au traitement des patients gravement malades.

Trois méta-analyses sur ce sujet ont été réalisées (Abdulmir *et al.*, 2021; Kory, 2021; Lawrie, 2021). **Les résultats de ces trois méta-analyses sont tous concordants sur l'efficacité de l'ivermectine dans la Covid19**, avec une baisse de la mortalité entre 65% à 90%, et une baisse du risque d'infection en prophylaxie de plus de 80% ainsi qu'à une diminution significative de la durée d'hospitalisation et du délai de guérison grâce au traitement par l'ivermectine de patients atteints d'une COVID-19.

Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'ivermectine comme traitement pour la Covid-19 a été déposée auprès de l'Agence nationale de la sûreté du médicament (ANSM) le 25 janvier 2021. L'ANSM s'est engagée à donner une réponse dans les meilleurs délais.

Rappelons que la situation d'urgence sanitaire a permis en quelques semaines d'autoriser le Remdesivir et le bamlanivimab (à base d'anticorps monoclonaux) pour certains patients Covid-19 grâce à une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Il est à noter qu'une ATU est plus difficile à obtenir qu'une RTU, la RTU concernant des médicaments aux effets connus, ayant déjà une AMM, alors que l'ATU concerne des médicaments sans AMM.

Enfin, le Dr Satoshi Omura, le découvreur de l'ivermectine en personne, a déclaré le 11 Mars 2021 qu'une approbation spéciale devrait être donnée ([ici](#)).



# ANNEXES

Tableau 1 : Essais contrôlés dans la prophylaxie de la Covid-19

Tableau 2 : Essais contrôlés dans le traitement de la Covid-19 – patients ambulatoires

Tableau 3 : Essais contrôlés dans le traitement de la Covid-19 – patients hospitalisés

## Essais contrôlés dans la prophylaxie de la COVID-19 (Tableau 1)

AUTEUR, PAYS, SOURCE	DESIGN, TAILLE	TRAITEMENT CONTROLE	PATIENTS	POSOLOGIE IVERMECTINE	RESULTATS CLINIQUES	RISQUE DE BIAS
Shouman W, Egypte <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> NCT04422561 DOI:10.7860/JCDR/2021/46795.14529	RCT N=304	Pas de traitement	Membres du foyer de patients avec test PCR COVID-19+	40–60kg: 15mg 60–80kg: 18mg > 80kg: 24mg  2 doses, J1 et J3	7,4 % contre 58,4 % ont développé des symptômes de COVID-19, p<0.001	Modéré
Elgazzar A, Egypte <i>Research Square</i> <a href="https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2">doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2</a>	OL-RCT N=200	Equipement de protection individuel	Personnel de santé et contacts familiaux des patients avec test PCR COVID-19+	0.4mg/kg 2 doses, J1 et J7	2% vs. 10% testés positifs pour la COVID-19 p<0.05 (IVM vs EPI)	Modéré
Vallejos J., Argentine NCT04529525 <i>Clinicaltrials.gov</i>	RCT N=500	Equipement de protection individuel	Personnel de santé hospitalier	0.15 mg/kg 2 doses J1 et J2	Infection à SARS-Cov-2 2.8% (11/389) vs 10.7% (52/486) p<0.001,	Modéré
Chala R. Argentine NCT04701710 <i>Clinicaltrials.gov</i>	RCT N=234	Pas de traitement	Personnels de santé	12mg +Iota-Carrageenan Tous les 7 jours 4 semaines	3.4% vs. 21.4% testés positifs pour la COVID-19, p=0.0001.	Modéré
Alam MT. Bangladesh <i>European J Med Hlth Sciences</i> Doi:10.24018/ejmed.2020.2.6.599	OCT N=118	Equipement de protection individuel	Personnel de santé	12mg 12mg par mois pendant 4 mois	6.9% vs. 73.3% ont contracté le COVID-19, p<0.05	Faible
Carvalho H, Argentine <i>Journal of Biochemical Research and Investigation</i> <a href="https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007">doi.org/10.31546/2633-8653.1007</a>	OCT N=229  Prospective placebo controlled trial	Equipement de protection individuel	Personnel de santé asymptomatiques et négatifs pour le test PCR COVID-19	0.15mg / goutte (2mg total) +Iota-Carrageenan 1 goutte cinq fois par jour x 14 jours	0% contre 11,1% ont contracté le COVID-19 p<0.001 (jusqu'à 3 semaines après fin du traitement)	Modéré
Carvalho H. Argentine <i>Journal of Biochemical Research and Investigation</i> <a href="https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007">doi.org/10.31546/2633-8653.1007</a>	OCT N=1195	Equipement de protection individuel	Personnel de santé hospitalier	12 mg +Iota-Carrageenan Une fois par semaine pendant 10 semaines au maximum	0% des 788 travailleurs prenant de l'ivermectine contre 58.2 % des 407 travailleurs du groupe contrôle ont contracté le COVID-19.	Haut
Behera P, Inde <i>Plos One</i> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247163">doi.org/10.1371/journal.pone.0247163</a>	OCT N=186 Etude cas-témoin	Equipement de protection individuel	Personnel de santé	0.3 mg/kg (2 x à 72h d'intervalle) 40–60 kg:15mg 60–80 kg:18 mg > 80 kg:24 mg	73% de réduction de l'infection à SARS-Cov-2 parmi le personnel de santé pour le mois suivant.	Haut
Behera P, Inde <i>Research Square</i> <a href="https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-208785/v1">doi.org/10.21203/rs.3.rs-208785/v1</a>	OCT N=3532	Etude de cohorte prospective	Employés et étudiants de l'institut des sciences Médicales	0.3 mg/kg 2 doses à 72h d'intervalle	Réduction du risque d'infection à la COVID-19 de 83 % au cours du mois suivant.	Haut
Bernigaud C. France <i>British Journal of Dermatology</i> <a href="https://doi.org/10.1111/BJD.19821">doi:10.1111/BJD.19821</a>	OCT N=69	Etude cas-témoin	Résidents d' EHPAD	0.2 mg/kg J1 et J7	10,1 % contre 22,6 % des résidents ont contracté la COVID-19 0,0% contre 4,9% de mortalité	Haut
Hellwig M. USA <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.10.6248">doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.10.6248</a>	OCT N=52 pays		Pays avec ou sans programmes de prophylaxie à base d'IVM	Inconnue Fréquence variable	Incidence significativement plus faible de COVID-19 dans les pays africains ayant des programmes de prophylaxie IVM. Corrélation très significative, tant par comparaison entre les pays africains que dans un contexte mondial p<0.001.	Haut

## Essais contrôlés dans le traitement de la COVID-19 – patients ambulatoires (Tableau 2)

AUTEUR, PAYS, SOURCE	DESIGN, TAILLE	TRAITEMENT CONTROLE	PATIENTS	POSOLOGIE IVERMECTINE	RESULTATS CLINIQUES % Ivermectine vs. % Control	RISQUE DE BIAIS
Mahmud R, Bangladesh <i>www.clinicaltrials.gov</i> NCT04523831	DB-RCT N=363	Soins standard	Patients ambulatoires et hospitalisés	12mg + Doxycycline Une fois, dans les 3 jours suivant le test PCR+	Amélioration clinique à J7 : 60,7% contre 44,4%, p<0.03 Détérioration 8,7 % contre 17,8 %, p<0.02 Clairance virale : indétectable à J14 92% vs 80%, p<0.001	Faible
Kirti R, Inde <i>MedRxiv</i> doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310	DB-RCT N=115	Placebo	Maladie légère-moderée	12mg J1 et J2	Pas de différence à J6 PCR+ 0% contre 6,9% de mortalité, p=0.019	Faible
Babalola OE, Niger QJM: An International Journal of Medicine DOI:10.1093/qjmed/hcab035	DB-RCT N=62	Lopinavir/ Ritonavir	Maladie légère-moderée	6mg et 12 mg Toutes les 84h 2 fois par semaine	Le temps de négativation PCR: 4,6j à forte dose vs 6,0j à faible dose vs 9,1j contrôle (p=0.006)	Faible
Chaccour C, Espagne <i>EClinicalMedicine</i> doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720	DB-RCT N=24	Placebo	Patients ambulatoires	0.4mg/kg Dose unique	Pas différence dans la PCR+ à J7, Charge virale plus faible à J4 et J7 (p<0.05), Récupération plus rapide d'anosmie 76 vs 158 jours post-traitement (p<0,05), et toux 68 vs 98 jours (p<0.5)	Faible
Hashim H, Iraq <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345	SB-RCT N=140	Soins standard	2/3 ambulatoires, 1/3 hospitalisés	0.2 mg/kg + doxycycline Pendant 2-3 jours	Temps de récupération 6,3 vs 13,6 j chez patients léger-moderé (p<0.001) Réduction du % de patients qui progressent vers stades plus avancé de la maladie.	Modéré
Lima-Morales R, Mexique <i>International Journal of Infectious Diseases</i> doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.014	RCT N=768	Soins standard	Patients ambulatoires	12 mg Dose unique + Azythromycin + montelukast + aspirin	Meilleur tx de récupération à 14j : 84.4% vs 58.9%, p>0.001 Réduction hospitalisation : 9.1% vs 31.0% (p<0.01) Réduction mortalité : 3.1% vs 18.1%	Modéré
Afsar, Pakistan SSRN	RCT N=95	HCQ + AZ	Patients ambulatoires	12 mg + HCQ + AZ Une dose par jour , 6 jours	Reduction de la durée des symptomes fébriles (p<0.01) MAIS : qq recrutement sur suspicion de covid...	Modéré
Asgar, Pakistan <i>www.clinicaltrials.gov</i> NCT04392713	OL-RCT N=100	Soins standard	Patients ambulatoires Légers à modérés	0.2 mg/kg Dose unique	Clairance virale : indétectable à J7 90% vs 44%, p<0.001	Modéré
Raad H, liban ChiCTR2000033627	SB-RCT N=100	Soins standard	Patients ambulatoires Légers	0.2 mg/kg Dose unique	Charge virale plus faible à J3 : Ct=30.1 ± 6.2 vs 19.0 ± 3.3, p<0.01	Modéré
Mohan A, Inde <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-191648/v1	DB-RCT N=157	Placebo	Patients ambulatoires	12 ou 24 mg Dose unique	Négativation de la RT-PCR à J5 plus élevé avec IVM mais n'a pas atteint la significativité (IVM 24 mg, 47,5% ; 12 mg, 35,0% ; et placebo, 31,1% ; p= 0,30).	Modéré
Chowdhury A, Bangladesh <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1	DB-RCT N=116	HCQ + AZ	Patients ambulatoires	0.2 mg/kg + doxycycline Dose unique	Rétablissement symptomatique en 5.9 vs 9.3 jours (p=0.07). NS (pas de comparaison à un groupe contrôle mais HCQ)	Modéré
Podder CS, Bangladesh <i>IMCJ Med Sci</i>	OL-RCT N=62	Soins standard	Patients ambulatoires	0.2 mg/kg Dose unique	Temps de guérison 10,1 vs 11,5j (NS), temps moyen 5,3 vs 6,3j (NS) Modification du critère principal en cours d'étude.	Haut
Lopez-Medina E, Colombie <i>JAMA</i> doi:10.1001/jama.2021.3071 Published online March 4, 2021	DB-RCT N=476	Placebo IVM=200 Placebo=200	Patients ambulatoires	0.3 mg/kg Une dose/j 5 jours	Pas d'amélioration des symptômes à J5. Erreur d'étiquetage durant 3 semaines : tous les patients ont reçu IVM et aucun placebo pendant cette période ! Modification du critère principal en cours d'étude..	Haut



Elalfi H, Egypte <i>Journal of Medical Virology</i> doi: 10.1002/jmv.26880.	OCT N=113	Soins standard	Patients ambulatoires	18 mg +nitazoxanide + ribavirin + zinc J1, 4, 7, 10, 13	Clairance virale 88.7% vs 13.7% à J15, p<0.001	
Cadegiani F, Brésil <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.31.20223883	OCT=585 IVM=110 Prospectif	Pas de groupe contrôle	Patients ambulatoires	0.2 mg/kg + Azythromycine Une dose pendant 3 jours consécutifs	0% vs 19,7% hospitalisés (p<0.0001), 0% contre 6,6% ont dû être ventilés mécaniquement (p<0.0005)	
Morgenstern J, Rep Dominicaine <i>Journal of Clinical Trials</i> doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505	Série de cas N=3,099	Single arm Pas de groupe contrôle	Patients ambulatoires et hospitalisés	ambulatoires: 0.4mg/kg dose unique hospitalisés: 0.3mg/kg à J1,2,6,7	Mortalité = 0% des 2688 patients ambulatoire, 1% des 300 hospitalisés hors réa, 30.6% des 111 patients hospitalisés réa.	
Carvallo H, Argentine <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619	Série de cas N=167  Etude de cohorte prospective	Pas de groupe contrôle	Patients ambulatoires et hospitalisés	0.3mg/kg 24mg=léger, 0.45mg/kg 36mg=modéré, 0.6mg/kg 48mg=sévère + Dexamethasone Doses à J0 et J7	Mortalité = 0% chez 135 patients atteintes d'une maladie bénigne. Mortalité = 3.1% (1/32) chez patients hospitalisés (vs 25% données officielles)	
Alam A, Bangladesh <i>J of Bangladesh College Phys and Surg</i> doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512	Série de cas N=100	Pas de groupe contrôle	Patients ambulatoires	0.2 mg/kg + doxycycline Dose unique	Amélioration des symptômes dans les 72h.	
Espitia-Hernandez G, Mexico <i>Biomedical Research</i> www.biomedres.info/biomed- proof-of-concept-study-14435.html	Série de cas (POC) N=28	Soins standard	Patients ambulatoires	6mg + azythromycine + cholecalciferol J0, 1, 7, 8	100% patients traités PCR- vs. 0% patients témoins à J10. La durée moyenne des symptômes = 3j vs 10j	NA

### Essais contrôlés dans le traitement de la COVID-19 – patients hospitalisés (Tableau 3)

AUTEUR, PAYS, SOURCE	DESIGN, TAILLE	TRAITEMENT CONTROLE	PATIENTS	POSOLOGIE IVERMECTINE ET FREQUENCE	RESULTATS CLINIQUES % Ivermectine vs. % Control	RISQUE DE BIAIS
Ahmed S., Bangladesh <i>International J of Infectious Disease</i> doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191	DB-RCT N=72	Placebo	Patients hospitalisés	12mg Une dose par jour pendant 5 j	Négativation de la PCR plus rapide : 9,7 vs 12,7 jours, p=0,02	Faible
Rezaï M, Iran <i>en.irct.ir/trial/49174</i> IRCT20111224008507N3	DB-RCT N=103	Soins standard	Patients hospitalisés Modérés à sévères	0.2 mg/kg Dose unique	Temps de récupération clinique 4.1j vs 5.2j, p=0.018	Faible
Niaee S. M. Iran. <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1	DB-RCT N=180	Placebo	Patients hospitalisés	0.2, 0.3, 0.4 mg/kg Dose unique ou J1,3, et 5	Mortalité 3.3% vs. 18.3%, p<0.05 Réduction de la durée d'hospitalisation : 6.5j vs7.5j (p=0.006)	Faible
Elgazzar A, Egypte <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	OL-RCT N=400	Soins standard	Patients hospitalisés	0.4 mg/kg Dose unique	Stade modéré : aggravation de 1 % vs 22 %, p<0.001. Stade sévère : aggravation de 4% vs 30% p<0,001. Mortalité 2% vs 20 %, p<0,001. PCR+ 5j vs 10j, p<0.001 (patients modérés) PCR+ 6j vs 12j, p<0.001 (patients sévères) Durée de séjour à l'hôpital nettement réduite avec IVM vs HCQ : 5j vs 15j, p<0.001 (patients modérés) 6j vs 18j, p<0.001 (patients sévères)	Modéré
<b>Krolewiecki A, Argentine</b> <b>SSRN (Preprint)</b> doi.org/10.2139/ssrn.3714649 NCT004381884	OL-RCT N=45	Soins standard 30 IVM 15 CTR	Patients hospitalisés	0.6 mg/kg Une dose par jour pendant 5 j	Réduction de la charge virale globale entre les groupes NS <b>MAIS réduction chez les patients dont le taux médian d'IVM plasmatique était plus élevé (72% contre 42%, p=0,004).</b> <b>Corrélation effet/dose</b>	Modéré
Pott-Junior H, Brésil <i>Toxicology Reports</i>	OL-RCT N=32	Soins standard	Patients hospitalisés légers	0.1, 0.2 ou 0.4 mg/kg	Temps de négativation de la PCR : j vs 6j Effet dose-dépendant	Modéré
Spoorthi S, Inde <i>International Archives of Integrated Medicine</i> AIAM, 2020; 7(10):177-182	RCT N=100	Placebo	Patients hospitalisés	0.2 mg/kg + Doxycycline Dose unique	Durée de séjour à l'hôpital plus courte : 6,7 contre 7,9 jours, p=0.01 Temps de résolution des symptômes : 3,7 vs 4,7j, p=0.03	Modéré
Hashim H, Iraq <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345	SB-RCT N=140	Contrôle	2/3 ambulatoires, 1/3 hospitalisés	0.2 mg/kg + doxycycline Pendant 2-3 jours	Temps de récupération clinique 10.6j vs 17.9j, p<0.001 chez patients modérés Temps de récupération 20.2 vs 24.3j (p<0.001) chez patients sévères Mortalité 0% vs 27,3% chez les patients gravement malades (p=0.052)	
Bukhari K, Pakistan <i>medRxiv</i> Published online 5 Feb, 2021 doi:10.1101/2021.02.02.21250840	RCT N=86	Soins standard 41 IVM 45 CTR	Patients hospitalisés	12 mg Dose unique	Clairance virale plus rapide. PCR-: 41.5% vs 4.5% à 72h	
Okumus N, Turquie <i>Research Square</i> doi.org/10.21203/rs.3.rs-224203/v1	DB-RCT N=66	HCQ/AZ/FAVI IVM=30 CTR=36	Patients hospitalisés sévères	0.2 mg/kg Une dose / jour pdt 5 J + hydroxychloroquine + favipiravir + azithromycin	Négativation de la PCR à J10 : 88% vs 38%, p<0.01 Taux d'amélioration à J5 plus élevé avec IVM [22/30 (73.3%)] vs [16/30 (53.3%)] (NS, p=0.10).	Haut
Galan L, Brésil <i>Pathogens and Global Health</i> doi.org/10.1080/20477724.2021.189088	DB-RCT N=168 Pas de bras contrôle	chloroquine (CQ) ou HCQ	Patients hospitalisés sévères	14 mg à J1, 2 et 3	Mortalité identique dans les 3 groupes (23% pour IVM) <b>MAIS mortalité au Brésil pour les cas très sévère = 40%...</b>	Haut
Chachar AZK, Pakistan <i>Int J Sciences</i> doi.org/10.18483/ijSci.2378	OL-RCT N=50	Soins standard	Patients hospitalisés légers	12mg 2 doses J1, une dose J2	64% contre 60% asymptomatiques au 7ème jour. NS	Modéré

Beltran-Gonzalez et al., Mexique <i>medRxiv</i> doi:10.1101/2021.02.18.21252037	DB-RCT N=106		Patients hospitalisés	12mg 18mg >80kg Dose unique	Pas d'amélioration	
Rajter JC, Floride USA <i>Chest</i> doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009	OCT N=280 173 IVM 107 CTR	Soins standard	Patients hospitalisés  Cohorte rétrospective	0.2 mg/kg J1 et J7 si besoin	Mortalité globale 15,0% vs 25,2%, p=0,03 (Réduction de 53%) Mortalité chez patients sévères 38,8% vs 80,7%, p=0,001	Faible
Khan X, Bangladesh <i>Arch Bronconeumol</i> doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007	OCT N=248 115 IVM 133 CTR	Soins standard	Patients hospitalisés  Cohorte rétrospective	12 mg Dans les 24h suivant l'admission	Oxygène (9,6% vs 45,9%), Détresse respiratoire (2,6% vs 15,8%) Temps PCR- 4 vs 15j p<0.001 Temps de séjour 9 vs. 15j, p<0.001 Mortalité 0.9% vs. 6.8%, p<0.05 (Réduction de 88%)	Modéré
Patel MD., Multicontinents <i>Mandeep Mehra, Surgisphere.</i> <i>MedRxiv</i> doi:10.1056/NEJMoa2001282.5.	OCT N=1408 (704 IVM 704 CTR)		Patients hospitalisés	0.15 mg/kg Dose unique	Mortalité globale 1,4% vs 8,5%, p<0.0001 3 continents (Amérique du Nord, Europe et Asie)	Haut
Gorial FI, Iraq <i>MedRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979	OCT N=87 (16 IVM 71 CTR)	Soins standard + HCQ + azithromycine	Patients hospitalisés  Cohorte prospective	0.2 mg/kg + HCQ + azithromycine Dose unique à l'admission	Temps de séjour 7.6 vs. 13.2j, p<0.001 0/16 vs. 2/71 décès	NA
Budhiraja S, Inde <i>MedRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223	OCT N=976 IVM=34	HCQ + AZ Stéroïdes Tocilizumab	Patients hospitalisés	n/a	Mortalité 0% vs 10.6% (autres traitements)	
Camprubi D, Espagne <i>Plos One</i> doi.org/10.1371/journal.pone.0242184	OCT N=26	immunosuppresseur + HCQ + Azythromycin +/- remdesivir	Patients hospitalisés  Cohorte rétrospective	0.2 mg/kg Dose unique + immunosuppresseur + HCQ + Azythromycin +/- remdesivir	Pas de différence. <b>MAIS:</b> patients tous traités avec immunosuppresseur + HCQ + Azythromycin +/- remdesivir...	
Soto-Becerra P, Perou <i>MedRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066	OCT IVM=561 CTR=2630	Soins standard	Patients hospitalisés  Cohorte retrospective	Dose inconnue <48h après l'admission	Aucun avantage trouvé. <b>MAIS</b> nombreux patients décédés le 2ème jour dans groupe IVM, mais aucun décès précoce dans groupe CTR... Inclus des patients PCR+ asymptomatiques mais hospitalisés non Covid	Modéré

RCT = essai contrôlé randomisé : attribution au hasard des sujets à deux groupes ou plus, traitement différent, puis comparaison par rapport à une réponse mesurée.

DB-RCT = essai contrôlé randomisé en double aveugle, SB-RCT = essai contrôlé randomisé en simple aveugle, OL = open label, NRa = Non randomised controled trial

OCT = essai contrôlé observationnel : mesurer l'efficacité d'une intervention dans un contexte non-expérimental et « plus réel ».

Risque de biais : selon l'outil Cochrane et les données issues de (Abdulmir *et al.*, 2021), (Lawrie, 2021), (Kory, 2021), c19ivermectin.com et metaevidence.org

IVM = ivermectine, HCQ = hydroxychloroquine, NS = non statistiquement significatif p>0.05, PCR - réaction en chaîne de la polymérase.

Note : 0.2 mg/kg correspond à 12 mg pour une personne de 60 kg (et 0.4 mg/kg correspond à 24 mg pour une personne de 60 kg)

Peer Reviewed article (Article publié dans un journal à comité de lecture)

Essai contrôlé randomisé

Essai contrôlé observationnel

Effet positif significatif de l'ivermectine

Absence d'effet significatif de l'ivermectine

Article douteux sans niveau de preuve suffisant



## A RETENIR

- 68 études scientifiques évaluant l'effet de l'ivermectine sur le SARS-CoV-2 (dont 33 ont été revues par des pairs).
- **50 essais cliniques** (dont 24 randomisés).
- L'ivermectine **réduit la transmission et le développement de la Covid-19** chez les personnes exposées à des patients infectés,
- L'ivermectine **accélère la guérison** et prévient la détérioration des patients présentant une forme légère à modérée de la maladie,
- L'ivermectine **évite l'admission aux soins intensifs** des patients hospitalisés,
- L'ivermectine **réduit la mortalité** chez les patients atteints de Covid-19.

## RÉFÉRENCES

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

<https://ivmmeta.com/>

<https://c19ivermectin.com/>

<http://www.metaevidence.org/>

Abdulmir AS, Ahmed S, Asghar A, Babalola OE, Basri R, Chachar AZK, Chowdhury ATMM, Elgazzar A, Ellis L, Falconer J, Garratt A, Hany BM, Hashim HA, Haque WMMU, Hayat A, He S, Jamshidian R, Khan WA, Kirti R, Krolewiecki A, Lanusse C, Levi J, Mahmud R, Mangat SA, McCann K, Mohan A, Niaee MS, Okumuş N, Pilkington V, Podder CS, Qavi A, Raad H, Samaha A, Mouawia H, Rezai MS, Sasank S, Spoorthi V, Suri T, Wang J, Wentzel H, and Hill A (2021) Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Res Sq*.

Afsar NA, Ghauri MI, Abbas M, Mukarram MS, Peracha MY, and Ishaq K (2020) Ivermectin use associated with reduced duration of COVID-19 febrile illness in a community setting. *SSRN Electron J*.



- Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, and Khan WA (2021) A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* **103**:214–216.
- Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, and Robin RC (2020) A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. *J Bangladesh Coll Physicians Surg* **38**:10–15.
- Alam MT, Murshed R, Gomes PF, Masud ZM, Saber S, Chaklader MA, Khanam F, Hossain M, Momen ABIM, Yasmin N, Alam RF, Sultana A, and Robin RC (2020) Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka – An Observational Study. *Eur J Med Heal Sci* **2**:1–5.
- Arévalo A, Pagotto R, Pórfido J, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, Varela B, Hill M, Verdes J, Vega MD, Bollati-Fogolín M, and Crispo M (2020) Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *bioRxiv*.
- Asghar A (2020) Efficacy of Ivermectin in COVID-19. *Clin Trials.gov* **NCT0439271**.
- Babalola O, Bode C, Ajayi A, Alakaloko F, Akase I, Otofانوwei E, Salu O, Adeyemo W, Ademuyiwa A, and Omilabu S (2021) Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. *QJM An Int J Med*, doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab035>.
- Behera P, Patro B, Padhy B, Mohapatra P, Bal S, Chandanshive P, Mohanty R, Ravikumar S, Singh A, Singh S, Pentapati S, Nair J, and Batmanabane G (2021) Prophylactic role of ivermectin in SARS-CoV-2 infection among healthcare workers. *Res Sq* 1–15.
- Behera Priyamadhava, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, Ravi Kumar SR, Pradhan SK, Pentapati SSK, Batmanabane G, Padhy BM, Bal S, Singh SR, and Mohanty RR (2021) Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *PLoS One* 1–12.
- Beltran-Gonzalez JL, González Gámez M, Mendoza Encis EA, Maldonado RJE, Palacios DH, Campos SD, Robles IO, Guzmán MJM, Díaz ALG, Gutiérrez Peña CM, Medina LM, Monroy Colin VA, and Arreola Guerra JM (2021) Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *medRxiv*, doi: [doi.org/10.1101/2021.02.18.21252037](https://doi.org/10.1101/2021.02.18.21252037);
- Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, Softic L, Chenost C, Do-Pham G, Giraudeau B, Fourati S, and Chosidow O (2021) Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long-term-care facility: Potential value in preventing COVID-19 and associated mortality? *Br J Dermatol* 0–2.
- Budhiraja S, Soni A, Jha V, Indrayan A, Dewan A, Singh O, Singh YP, Chugh I, Arora V, Pande R, Ansari A, and Jha S (2020) Clinical Profile of First 1000 COVID-19 Cases Admitted at Tertiary Care Hospitals and the Correlates of their Mortality: An Indian Experience. *medRxiv*, doi: [doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223](https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223).
- Bukhari K, Asghar A, Perveen N, Hayat A, Mangat S, Butt K, Abdullah M, Fatima T, Mustafa A, and Iqbal T (2021) Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. *medRxiv*, doi: [doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840](https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840).
- Cadegiani F, Goren A, McCoy J, and Wambier C (2020) Hydroxychloroquine, nitazoxanide and ivermectin have similar effects in early COVID-19: a head-to-head comparison of the Pre-AndroCoV Trial. *Res Sq*, doi: [doi.org/10.21203/rs.3.rs-98106/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-98106/v1).
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, and Wagstaff KM (2020) The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* **178**:104787, Elsevier B.V.
- Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler HI, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, Grau-Pujol B, Krolewiecki A, and Muñoz J (2020) Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One* **15**:1–6.
- Carvalho HE (2020) Usefulness of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of Covid 19 (IVERCAR). *Clin Trials.gov* **NCT0442585**.
- Carvalho HE, Hirsch RR, and Farinella ME (2020) Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv*, doi: [10.1101/2020.09.10.20191619](https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619).



- Carvalho HE, Hirsch RR, Psaltis A, and Contrera V (2020) Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *J Biomed Res Clin Investig* **2**:1–6.
- Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, Richardson M-A, Rodríguez-Mateos M, Jordán-Iborra C, Brew J, Carmona-Torre F, Giráldez M, Laso E, Gabaldón-Figueira JC, Dobaño C, Moncunill G, Yuste JR, Del Pozo JL, Rabinovich NR, Schöning V, Hammann F, Reina G, Sadaba B, and Fernández-Alonso M (2021) The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 100720.
- Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, and Basri R (2020) Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *Int J Sci* **9**:31–35.
- Chahla RE (2021) Prophylaxis Covid-19 in Healthcare Agents by Intensive Treatment With Ivermectin and Iota-carrageenan (Ivercar-Tuc). *Clin Trials.gov* **NCT0470171**.
- Chamie J (2020) Real-World Evidence : The Case of Peru Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate.
- Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, and He S (2020) A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. *Res Sq* 1–19.
- Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, Song Y, and Deng X (2009) Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol* **23**:449–455.
- Crump A, and Omura S (2011) Ivermectin, “Wonder drug” from Japan: The human use perspective. *Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci* **87**:13–28.
- De Melo, G.D., Lazarini F, Larrous F, Feige L, Kergoat L, Marchio A, Pineau P, Lecuit M, Lledo P-M, Changeux J-P, and Bourhy H (2020) Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden. *bioRxiv*.
- Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany A-H, Abd Elazez MS, Alhawarey A, Alegezy M, Elhadidy T, Hewidy AA, Zaghloul H, Neamatallah MAM, Raafat D, El-Emshaty WM, Abo El Kheir NY, and El-Bendary M (2021) Effect of a combination of Nitazoxanide, Ribavirin and Ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol* 0–2.
- Elgazzar A, Hany B, and Youssef SA (2020) Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Res Sq* 1–9.
- Espitia-Hernandez G, Munguia L, Diaz-Chiguer D, Lopez-Elizalde R, and Jimenez-Ponce F (2020) Effects of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: A proof of concept study. *Biomed Res* **31**.
- Galan BEL, Melo N, Asato MS, Araújo JV, Moreira ADL, Marques AM, Diogenes A, Paiva P, Guilherme D, Portella S, Silas F, Marques S, Melo G, Silva A, Sousa J De, Tizolim MR, Santos PL, Buttenbender F, Andrade SB De, Cruz RC, Gomes J, Rocha D, Guilherme R, Souza S De, Araújo JV, Moreira ADL, Mahara A, Araújo M, Paiva DP, Guilherme D, Portella S, Silas F, Marques S, Melo G, Silva A, Resende JDS, Tizolim MR, Santos L, Buttenbender SF, Andrade SB De, and Carlos R (2021) Phase 2 randomized study on chloroquine , hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health* **00**:1–8, Taylor & Francis.
- Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AIMashhadani MM, Aljabory AM, Abbas HM, Ghanim M, and Rasheed JI (2020) Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv* **2**:2–13.
- Gupta D, Sahoo AK, and Singh A (2020) Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Brazilian J Infect Dis* **24**:369–371.
- Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, and Abdulamir AS (2020) Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* **48**.



- Heidary F, and Gharebaghi R (2020) Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* **73**:593–602, Springer US.
- Hellwig MD, and Maia A (2021) A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents* **57**, Elsevier Ltd.
- Khan, M.S.I., Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, and Akbar SMF (2020) Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol* **56**:816–830.
- Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, and Schaubert J (2016) Over 25 years of clinical experience with ivermectin: An overview of safety for an increasing number of indications.
- Kirti R, Roy R, Chandrima P, Rishav R, Neeraj A, Bijit B, Pramod KM, Deependra KR, Shyama, Anjani K, and Asim S (2021) Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv*.
- Kory P (2021) Review of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Front Line COVID-19 Crit Care Alliance* 1–21.
- Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, Solari R, Tinelli MA, Cimino RO, Álvarez L, Fleitas PE, Ceballos L, Golemba MD, Fernández F, Fernández de Oliveira D, Astudillo G, Baeck I, Farina J, Guthmann MD, Cardama GA, Mangano A, Spitzer E, Gold S, and Lanusse C (2020) Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. *SSRN Electron J*, doi: 10.2139/ssrn.3714649.
- Lawrie T (2021) Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. *Res gate*.
- Lehrer S, and Rheinstein PH (2020) Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo (Brooklyn)* **34**:3023–3026.
- Lima-Morales R, Mendez-Hernandez P, Flores YN, Osorno-Romero P, Cuecuecha-Ruggerio E, Nava-Zamora A, Hernandez-Galdamez DR, Romo-Duenas DK, and Salmeron J (2021) Effectiveness of a multidrug therapy consisting of ivermectin, azithromycin, montelukast and acetylsalicylic acid to prevent hospitalization and death among ambulatory COVID-19 cases in Tlaxcala, Mexico. *Int J Infect Dis*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.014>.
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, and Caicedo I (2021) Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 1–10.
- Mahmud R (2020) Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. *Clin Trials.gov* **NCT0452383**.
- Mohan A, Tiwari P, Suri T, Patel A, Jain A, Kumar Das U, Bopanna TK, Shelke S, Rajan Singh A, Bhatnagar S, Masih Mahajan Imaging Shelly Mahajan Mahajan Imaging Tanima Dwivedi S, Sahoo B, Bhopale S, Vig S, Gupta R, Madan K, Hadda V, Gupta N, Garg R, Prakash Meena V, and Guleria R (2021) Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. **19**.
- Morgenstern J, Redondo JN, de León A, Canela JM, Torres N, Tavares J, Minaya M, López Ó, Plácido AM, Castillo A, Cruz RP, Merette Y, Toribio M, Francisco JA, and Roca S (2020) The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from may 1. *J Clin Trials* **11**:9–12.
- Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Karampour A, Varnaseri M, Bizhani B, Cheraghi F, Naderi Y, Amini F, Karamyan M, Yadyad MJ, and Jamshidian R (2020) Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial (preprint). *Res Sq* 1–18.
- Okumus N, Demirtürk N, ÇETİNKAYA R, GÜNER R, ESER F, and TAŞKIN G (2020) Evaluation of the Effectiveness and



- Safety of Adding Ivermectin to Treatment in Severe COVID-19 Patients. *Res Sq*, doi: doi.org/10.21203/rs.3.rs-224203/v1.
- Ōmura S (2008) Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents* **31**:91–98.
- Patel AN, Mba SSD, and Grainger DW (2020) Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. [https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/COVID-19\\_Illness.pdf](https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/COVID-19_Illness.pdf) 1–13.
- Podder C, Chowdhury N, Sina M, and Haque W (2020) Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci* **14**:2.
- Pott-Junior H, Bastos M, Queiroz A De, Miguel C, Ferreira A, Goi M, Sousa S De, and Gama S (2021) Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicol Reports* **8**:505–510.
- Raad H (2020) In vivo use of ivermectin (IVR) for treatment for corona virus infected patients (COVID-19): a randomized controlled trial. *Unpublished*.
- Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, and Rajter JJ (2021) Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* **159**:85–92, Elsevier Inc.
- Rezai MS (2020) Effectiveness of Ivermectin in the Treatment of Coronavirus Infection in Patients admitted to Educational Hospitals of Mazandaran in 2020. *en.irct.ir/trial*.
- Sen Gupta PS, Biswal S, Panda SK, Ray AK, and Rana MK (2020) Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin- $\alpha$  with in-vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn* **0**:1–10, Taylor & Francis.
- Shouman W, Hegazy A, Nafae R, and Sileem A (2021) Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised clinical trial. *J Clin Diagnostic Res* 27–32.
- Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, and Araujo-Castillo R V. (2020) Real-World Effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: Results of a target trial emulation using observational data from a nationwide Healthcare System in Peru. *medRxiv*, doi: doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066;
- Spoorthi V, and Sasank S (2020) Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. *Int Arch Integr Med* **7**:177–182.
- Swargiary A (2020) Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from in silico studies. *Res Sq*.
- Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Medina F, Farizano Salazar D, Andino G, Ruiz Diaz NE, Kawerin P, Meza E, Dellamea S, Aquino A, Flores V, Martemucci CN, Vernengo MM, Martinez SM, Segovia JE, and Aguirre MG (2020) Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **21**:10–13, Trials.
- Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, and Jans DA (2020) The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$  heterodimer. *Antiviral Res* **177**, Elsevier.
- Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, Wang X, Han C, Cui J, and Deng X (2008) Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* **57**:524–529.
- Zhang X, Song Y, Xiong H, Ci X, Li H, Yu L, Zhang L, and Deng X (2009) Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol* **9**:354–359.