

La Directrice générale

Saint-Denis, le **31 MARS 2021**

**Envoi par mail et par courrier avec demande d'avis de réception**

**Objet : Utilisation de l'ivermectine dans la maladie Covid-19**

Maître,

Vous m'avez adressé un courrier en date du 28 décembre 2020, pour le compte de professionnels de santé, par lequel vous me demandez de considérer l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de l'ivermectine dans la prise en charge de la maladie Covid-19.

L'ivermectine en présentation pharmaceutique sous forme orale (comprimé) dispose en France d'autorisations de mise sur le marché (AMM) pour plusieurs spécialités pharmaceutiques, dont une spécialité de référence qui est la spécialité STROMEKTOL 3 mg comprimé (Laboratoire MSD FRANCE) et des spécialités génériques.

L'ivermectine est indiquée dans le traitement d'infections causées par certains parasites.

Aussi, l'utilisation de l'ivermectine dans le traitement de la maladie Covid-19 n'est pas conforme à son AMM (« hors AMM »).

De plus, l'AMM de la spécialité STROMEKTOL 3 mg comprimé mentionne que la posologie est fonction du poids corporel du patient et dépend de la parasitose, les doses recommandées allant de 200 µg/kg en prise unique pouvant être répétés 2 semaines après la dose initiale, à 150-200 µg/kg en prise unique tous les 6 mois voire 300-400 µg/kg 1 fois tous les 12 mois. Ce qui à titre indicatif correspond pour un poids corporel de 66-79 kg avec une posologie de 200 µg/kg en prise unique, à 5 comprimés dosés à 3 mg (=15 mg).

Votre courrier cite l'ivermectine, sans donner de précisions sur les modalités envisagées de son utilisation (en termes de population cible ou de schéma d'administration); il est uniquement fait mention de « *l'ivermectine pour traiter les personnes contaminées par le SARS-CoV-2* ».

Par ailleurs en complément à votre courrier initial, vous m'avez adressé en cours d'instruction différents éléments, qui ont été pris en compte dans cette réponse. Ainsi, vous m'avez versé le 4 février 2021 des données complémentaires (comprenant la mention de revues et méta-analyses), comme annoncé lors de l'audience de référé qui s'est tenue le 25 janvier 2021 au Conseil d'Etat. Vous m'avez également transmis le 4 mars 2021 un document relatif à des recommandations sur l'utilisation de l'ivermectine dans la maladie Covid-19 émanant de « British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) », le 8 mars 2021 un rapport relatif à la sécurité de l'ivermectine, puis le 29 mars 2021 une analyse n'ayant pas fait l'objet d'une publication des données de la littérature incluant des méta-analyses sur l'ivermectine et une synthèse générale sur l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19.

**Quelques éléments de rappels peuvent être préalablement soulignés par rapport à votre demande :**

**→ Aspects réglementaires concernant les RTU**

A titre préliminaire, il convient de rappeler l'encadrement réglementaire applicable aux RTU.

Si le code de la santé publique (CSP) prévoit la possibilité pour l'ANSM d'élaborer le cas échéant une RTU afin de sécuriser l'utilisation « hors AMM » d'un médicament donné, c'est à la condition qu'il résulte de l'évaluation des données disponibles qu'un rapport bénéfice/risque favorable puisse être présumé, le rapport bénéfice/risque étant défini comme l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité.

Ainsi, l'article L. 5121-12-1 du code précité mentionne que l'ANSM peut établir une RTU pour un médicament en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, afin d'en sécuriser l'utilisation dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

A cette fin, l'ANSM peut être saisie par différentes instances qui lui signalent toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM dont elles estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU.

Lorsque l'ANSM élabore et publie une telle RTU, il s'agit alors d'un acte réglementaire de portée générale qui peut être mis en application par tous les professionnels de santé concernés sur l'ensemble du territoire dès lors qu'ils estimeront, au cas par cas, que la situation clinique propre à leurs patients nécessite une prescription non conforme à l'AMM mais sécurisée dans le cadre de l'article précité.

### **Éléments réglementaires complémentaires encadrant l'utilisation hors AMM des médicaments**

Il est également rappelé qu'en l'absence de RTU et conformément au principe de la liberté de prescription des médecins, tel que précisé notamment à l'article précité, une spécialité pharmaceutique peut, sous la responsabilité des médecins prescripteurs, toujours faire l'objet au cas par cas d'une prescription non conforme à son AMM.

Dans tous les cas, la prescription hors AMM impose une information éclairée du patient sur l'absence de prise en charge par l'assurance maladie le cas échéant, et sur les bénéfices et les risques encourus ; elle est accompagnée de la mention « hors AMM » ou « RTU » obligatoire sur l'ordonnance et d'une justification à faire figurer dans le dossier médical du patient.

#### **→ Contexte de l'évaluation de l'ivermectine depuis l'émergence du SARS-CoV-2**

L'ivermectine a fait l'objet d'un repositionnement dans le contexte de la pandémie COVID-19, avec la mise en place au niveau international d'études cliniques qui ont pu s'appuyer sur des données pharmacodynamiques *in vitro*<sup>1</sup> sur lignée cellulaire et *in vivo*<sup>2</sup> sur modèle animal.

L'évaluation de l'ivermectine dans la maladie COVID-19 a fait l'objet d'essais et de publications qui ont été pris en compte dans l'élaboration de recommandations thérapeutiques en France et à l'étranger.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) élabore des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de la maladie Covid-19 sur la base de saisines de la Direction Générale de la Santé.

Ces recommandations thérapeutiques sont actualisées selon l'évolution des données disponibles. Les recommandations thérapeutiques du HCSP traduisent une collégialité scientifique, comme toute recommandation thérapeutique élaborée au plan international.

A la date de la demande de RTU, le rapport du HCSP en vigueur conclut pour l'ivermectine : « *L'utilisation de cette molécule est non envisageable sans étude de phase I. Les données disponibles de la littérature ne permettent pas à l'heure actuelle de proposer cette molécule en dehors d'essais cliniques* » (Avis HCSP<sup>3</sup> 23 juillet 2020 mis en ligne le 20 août 2020).

A noter que le 25 février 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a validé une veille sur les médicaments de la Covid-19<sup>4</sup> qui comporte notamment un état des lieux sur l'ivermectine, cet état des lieux tenait compte de l'avis du HCSP du 23 juillet 2020, avec pour conclusion : « *A ce jour, la preuve d'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique* ».

## **A ce jour, il peut être souligné les éléments suivants sur l'évaluation de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19 :**

### ***Eléments d'introduction***

Tout d'abord, il peut être indiqué qu'en conformité avec la réglementation en vigueur, les titulaires d'AMM de spécialités à base d'ivermectine ont été sollicités par l'ANSM, afin qu'ils puissent transmettre le cas échéant les informations dont ils disposent relatives à l'utilisation de cette molécule dans la maladie Covid-19. Les réponses reçues ont consisté en des points de situation sommaires sur l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19. En outre, aucune demande d'extension d'indication en lien avec la prise en charge de la maladie Covid-19 ni aucune demande d'autorisation d'essai clinique n'a été soumise à l'ANSM par un industriel.

L'ANSM a analysé si les données de la littérature, ayant émergé depuis l'avis du HCSP du mois de juillet 2020 pouvaient être de nature à remettre en question les conclusions de cet avis, ceci en ciblant en particulier les études cliniques publiées dans des revues avec analyse par un comité de relecture et les méta-analyses.

### ***Eléments de rationnel***

Les données *in vitro* sur lignée cellulaire Vero<sup>5</sup> ont suggéré un effet antiviral de l'ivermectine orientant son intérêt en tant que candidat potentiel dans la maladie Covid-19 avec néanmoins des réserves sur les doses requises en clinique pouvant largement excéder les doses thérapeutiques dans le cadre de l'AMM<sup>6</sup> 7.

Les données sur modèle animal ne plaident pas en faveur d'un effet dans la maladie Covid-19 par le biais d'un effet antiviral.

Une étude menée chez des hamsters infectés par le SARS-CoV-2 inoculé par voie intra-nasale<sup>8</sup> a évalué l'action de l'ivermectine. Les auteurs ont conclu notamment à une absence d'effet de l'ivermectine sur la charge virale mais à une atténuation de la symptomatologie, avançant un effet immuno-modulateur de la molécule dans la prévention de l'aggravation des signes cliniques et la réduction du déficit olfactif des animaux infectés.

D'autres auteurs évoquent un mécanisme de l'ivermectine via le récepteur nicotinique de l'acetylcholine<sup>9</sup>.

Enfin, certains auteurs<sup>10</sup> ont été orientés sur une potentielle utilisation de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19, par le biais d'observations chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 recevant de l'ivermectine pour un traitement de la gale.

### ***Etudes cliniques***

Plusieurs études cliniques ont été menées au niveau mondial avec l'ivermectine en tant que médicament repositionné dans le contexte de la maladie Covid-19. Ces études cliniques ont été réalisées :

- En traitement curatif (sur différentes populations cibles, avec formes légères, modérées ou sévères) et en prophylaxie,
- Avec différentes doses et schémas posologiques testés (tels que 200 à 400 µg/kg en dose unique ou doses répétées) et différentes voies d'administration (orale, injectable, inhalée),
- Avec dans certains cas en association à d'autres molécules.

De l'analyse des études cliniques, des revues et des méta-analyses, il ressort :

### **En termes d'efficacité**

#### ***En prophylaxie :***

Il est principalement noté une étude monocentrique indienne de Behera et al<sup>11</sup>, avec un schéma particulier de cas-témoin où des personnels de santé étaient identifiés comme étant infectés (41 cas) ou non (76 témoins) au SARS-CoV-2 avec une recherche d'un traitement préalable par l'ivermectine en prévention (parmi d'autres traitements recherchés dans l'étude). Les auteurs ont conclu que la prise de deux doses d'ivermectine de 300 µg/kg à 72 heures d'intervalle était associée à une réduction de l'infection à SARS-CoV-2, se basant sur l'observation d'une plus grande proportion de sujets contrôles (non infectés) sous ivermectine par rapport aux

cas (infectés). Cependant ils ont souligné la nature observationnelle de l'étude et la nécessité d'obtenir confirmation par des études longitudinales ou interventionnelles.

#### **En traitement curatif :**

Une étude rétrospective américaine de Rajter et al<sup>12</sup>, menée chez 280 patients atteints de la maladie Covid-19 (environ 27% avec une forme sévère) et hospitalisés, a comparé un groupe de 173 patients traités par ivermectine (au moins 1 dose à 200 µg/kg et 1 seconde dose à J7 du traitement à la discrétion du praticien, mais seuls 13 patients ont reçu 2 doses) à un groupe de 107 patients recevant un traitement standard. La décision de prescrire l'ivermectine, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, ou autres étant à la discrétion de praticien, la majorité des patients du groupe ivermectine et des patients du groupe traitement standard ont reçu de l'hydroxychloroquine, une forte proportion des patients de cette étude recevant aussi l'azithromycine. Les auteurs ont conclu à une mortalité plus faible dans le groupe ivermectine, et en particulier chez des patients ayant une atteinte pulmonaire sévère. Cependant la publication souligne les limites de cette étude (eg étude observationnelle et rétrospective, ne pouvant exclure des facteurs confondants, une contribution des traitements concomitants admis), avec l'inconnue de la dose appropriée en ivermectine. En outre les auteurs préconisent la mise en place d'études randomisées avant d'émettre une conclusion.

L'étude randomisée, en double aveugle de Ahmed et al<sup>13</sup>, menée au Bangladesh sur 72 patients hospitalisés présentant une forme légère de la maladie Covid-19, répartis en trois groupes de 24 patients [ivermectine 12 mgx1/jour pendant 5 jours *versus* ivermectine (12 mgx1) + doxycycline (200 mg J1 suivi par 100 mgx2/j pendant 4 jours) *versus* placebo] a conclu à une réduction de la charge virale plus rapide dans le groupe ivermectine seule comparée au placebo (différence statistiquement significative observée sur la négativation virale, ce qui n'est pas le cas pour des critères cliniques) et a noté l'intérêt d'un traitement par ivermectine à un stade précoce de la maladie pour ce type de patients. Toutefois les auteurs ont souligné que le faible effectif de cette étude qualifiée de pilote ne permet pas de considérer une robustesse des résultats et ont engagé à la mise en place d'un large essai contrôlé randomisé.

Une autre étude monocentrique randomisée contrôlée de Podder et al<sup>14</sup>, menée au Bangladesh a comparé l'ivermectine en dose unique orale de 200 µg/kg au traitement standard, chez 62 patients présentant des formes légères à modérées de la maladie Covid-19. A noter que cette étude a été conduite en ouvert. Une absence de différence statistiquement significative entre le bras intervention et le bras contrôle en termes de délai de guérison est rapportée, et les auteurs concluent à l'absence de bénéfice de l'ivermectine dans la prise en charge des patients ayant une forme légère à modérée de la maladie Covid-19. Soulignant que l'effectif était faible, les auteurs invitent à ce que de futurs essais multicentriques avec un large effectif soient conduits.

Une étude espagnole monocentrique randomisée, en double aveugle de Chaccour et al<sup>15</sup>, a comparé chez des patients sans facteur de risque de complications et qui ne présentaient pas une forme sévère de la maladie Covid-19, un traitement par ivermectine à la dose de 400 µg/kg dose unique (12 patients) à un placebo (12 patients). Les auteurs concluent à l'absence de diminution du nombre de patients PCR-positif à 7 jours du traitement par ivermectine, cependant ils soulignent une réduction d'anosmie/hyposmie notamment. Notant qu'il s'agit d'une étude pilote, ils engagent à la conduite d'essais à large échelle dans le traitement précoce de la maladie Covid-19.

Dans une étude colombienne monocentrique randomisée, en double aveugle, de Lopez-Medina et al<sup>16</sup>, menée chez 476 adultes (238 patients dans chaque groupe) présentant une forme légère de la maladie Covid-19, un traitement de 5 jours comparant l'ivermectine à la dose de 300 µg/kg/jour (sous forme de solution orale) au placebo n'a pas montré d'amélioration de la durée de résolution des symptômes. Les auteurs admettent plusieurs limites méthodologiques dans leur étude et la nécessité d'autres essais cliniques pour conclure sur le bénéfice de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19.

Les résultats d'une étude monocentrique randomisée, contrôlée, pakistanaise, de Chachar et al<sup>17</sup>, menée sur l'évaluation de l'ivermectine (deux doses de 12 mg à J1 et une dose de 12 mg à J2) dans un groupe expérimental en comparaison à un groupe contrôle, chez 50 patients au total (25 patients par bras) ayant une forme légère de la maladie Covid-19, concluent à l'absence de différence statistiquement significative entre les groupes en termes de résolution des symptômes. A noter que cette étude a été conduite en ouvert. Les auteurs soulignent le besoin de conduire des essais randomisés, contrôlés avec un large effectif.

Ainsi, les études disponibles ne peuvent être appréhendées que de façon exploratoire au regard de leurs limites méthodologiques (notamment de par leur nature observationnelle, ou de par leur recrutement principalement monocentrique et leur faible effectif pour les études randomisées contrôlées).

#### *Concernant les revues et méta-analyses :*

De façon générale la plupart des revues et méta-analyses disponibles n'ont pas fait l'objet d'une validation par comité de lecture et sélectionnent des études qui n'ont pas non plus fait l'objet d'une telle validation.

De plus, au sein de ces revues et méta-analyses sont prises en compte des études cliniques avec limites méthodologiques (s'agissant des études pilotes/exploratoires, pour la plupart monocentriques, à faibles effectifs, d'études évaluant l'ivermectine en association) et une hétérogénéité de leur schéma (en termes de définition de la population cible, du critère de jugement, et des posologies d'ivermectine utilisées) altèrent nécessairement l'interprétation des revues et des méta-analyses quelles que soient leurs conclusions<sup>18 19 20 21 22 23 24 25 26</sup>.

Lorsque l'on prend en compte en particulier les conclusions sur la mortalité de ces méta-analyses, elles vont de l'absence d'effet à un effet variable de réduction de risque de mortalité pouvant atteindre environ 80%. Cette réduction de risque de mortalité est peu fiable au vu des limites importantes des données disponibles, réserves partagées par certains auteurs de ces méta-analyses tel que reflété dans le diagnostic Cochrane des études de la méta-analyse de Hill A<sup>20</sup> et al, et par des auteurs d'études prises en compte, qui concluent à la nécessité de réaliser d'autres études cliniques.

Les méta-analyses peuvent difficilement compenser les insuffisances méthodologiques des études prises en compte, ce d'autant en l'absence d'accès aux données individuelles. Par contre, elles justifient et incitent à la réalisation d'un essai clinique de méthodologie robuste en vue d'établir un lien de causalité fiable entre le médicament et le bénéfice clinique recherché.

#### **Recommandations thérapeutiques :**

##### **Au plan national :**

Le HCSP a diffusé le 27 février 2021 un avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab)<sup>27</sup>. Cet avis daté du 28 janvier 2021 conclut à ne pas utiliser l'ivermectine pour le traitement de la Covid-19 en dehors d'essais cliniques randomisés.

##### **Au plan international :**

Au vu des limites des données disponibles, plusieurs recommandations thérapeutiques concluent sur la difficulté de se prononcer sur le bénéfice de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19. Ces recommandations internationales incitent à la mise en œuvre d'essais cliniques bien menés pour pouvoir statuer sur l'utilisation de l'ivermectine en traitement ou en prévention<sup>28 29 30</sup>.

#### **Positions des Instances :**

Au plan européen, le 22 mars 2021 l'Agence européenne des médicaments (EMA)<sup>31</sup> s'est prononcée en défaveur de l'utilisation de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19 en dehors d'essais cliniques.

L'EMA mentionne toutefois dans son avis que la République tchèque et la Slovaquie ont permis une utilisation temporaire de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19.

Par ailleurs, parmi les Autorités sanitaires nationales de régulation en Europe, l'Agence belge<sup>32</sup> (en collaboration avec d'autres instances nationales belges) a publié un avis sur les médicaments dans le contexte de la Covid-19 en concluant pour l'ivermectine sur la nécessité d'attendre des données robustes avant de statuer.

Au plan international, le 5 mars 2021, l'Agence américaine de régulation du médicament (FDA)<sup>33</sup> a communiqué sur le fait qu'elle n'avait pas approuvé l'ivermectine en traitement ou en prévention dans le contexte de la maladie Covid-19. Le 29 mars le gouvernement australien<sup>34</sup> a communiqué sur le fait que les données étaient insuffisantes à ce stade pour pouvoir sous-tendre l'utilisation de l'ivermectine en prévention ou en traitement dans le contexte de la maladie Covid-19.

### ***Au total en termes d'efficacité***

Il n'est pas identifié de données de nature à remettre en question les conclusions du rapport du HCSP, en écho aux recommandations thérapeutiques internationales et aux positions d'instances, dont l'EMA.

Il est souligné qu'au niveau international des essais sont en cours ou planifiés dans différentes populations cibles (dont un essai autorisé en France), comparant notamment l'ivermectine à un placebo.

Par ailleurs, l'ANSM est informée d'initiative académique pour envisager la mise en œuvre d'un essai randomisé à large échelle sur l'évaluation clinique de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19.

### **En termes de sécurité**

Le profil de sécurité de l'ivermectine a été documenté au travers de plusieurs années d'utilisation dans le cadre de son AMM. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) signale notamment des atteintes hépatiques et très rarement des atteintes cutanées de type nécrolyse épidermique toxique et Syndrome de Stevens-Johnson.

Des effets secondaires sont rapportés en lien avec la densité parasitaire, incluant des cas d'encéphalopathie.

Une toxicité neurologique incluant convulsions et paresthésie est notamment rapportée en cas de surdosage.

Le schéma posologique requis pour l'obtention d'un bénéfice clinique de l'ivermectine dans le contexte de la maladie Covid-19, que cela soit par le biais d'un effet antiviral ou d'un effet immuno-modulateur, tels qu'évoqués dans la littérature, n'est pas déterminé.

A ce titre, il peut être noté que lorsque les données de la littérature <sup>6 7</sup> mettent en avant un effet antiviral recherché, des doses bien supérieures à celles de l'AMM sont évoquées.

Néanmoins, si des études réalisées dans le contexte de la maladie Covid-19 de méthodologie adaptée permettaient de conclure à un bénéfice à la dose de l'AMM, la dose pourrait être ainsi validée dans le cadre d'un tel repositionnement.

En tout état de cause, il importe de souligner qu'une déviation au schéma posologique de l'AMM en termes de doses supérieures ou d'administrations répétées sur plusieurs jours, introduit nécessairement un niveau d'incertitude sur le profil de tolérance, ce d'autant en fonction de la population cible (selon la sévérité de la maladie Covid-19, des comorbidités et des co-médications).

## **AU TOTAL**

De par leurs limites méthodologiques, les données publiées disponibles à ce jour ne sont pas de nature à permettre d'étayer un bénéfice clinique de l'ivermectine quel que soit son contexte d'utilisation, en traitement curatif ou en prévention dans le contexte de la maladie Covid-19.

Bien que le profil de sécurité de l'ivermectine soit caractérisé au travers de plusieurs années d'utilisation dans le cadre de son AMM, le schéma posologique requis pour l'obtention d'un bénéfice clinique reste à déterminer, avec un niveau d'incertitude en cas de dose ou de durée d'administration supérieure.

Aussi, il ne peut être présumé d'un rapport bénéfice/risque favorable de l'ivermectine en traitement curatif ou en prévention.

L'ANSM souligne la nécessité de mise en œuvre de larges études cliniques randomisées pour permettre de conclure sur la base d'une méthodologie adaptée à la possible utilisation de l'ivermectine dans le soin dans le contexte de la maladie Covid-19.

Ceci fait écho aux positions qui ont été formulées par des auteurs de publications, de recommandations thérapeutiques et par des instances de régulation du médicament.

A ce titre il peut être souligné que des études sont en cours ou planifiées avec l'ivermectine dans ce contexte.

Compte tenu de ce qui précède, à ce jour et en l'état des données disponibles, je vous informe que l'ANSM ne peut conformément aux dispositions de l'article L. 5121-12-1 précité élaborer de RTU de l'ivermectine dans la

prise en charge de la maladie Covid-19, l'évaluation ne permettant pas de conclure qu'un rapport bénéfice/risque favorable puisse être présumé.

Cette position pourra être révisée à tout moment, dès lors que des résultats d'études cliniques seraient susceptibles, en tenant compte d'une évolution de la prise en charge standard selon la population cible, de modifier le constat établi à ce jour. Il est constaté la mise en place et la perspective d'essais pour évaluer l'ivermectine dans la maladie Covid-19. Il est attendu à ce titre que si de telles données venaient à émerger, les recommandations thérapeutiques nationales et internationales traduisant un consensus scientifique seraient susceptibles d'évoluer.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours en annulation devant le Conseil d'Etat dans un délai de deux mois à compter de réception.

Enfin je vous précise que la présente décision sera publiée demain 1er avril 2021 sur le site internet de l'ANSM.

Je vous prie d'agréer, Maître, l'expression de ma considération distinguée.

**Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL**

**Directrice générale de l'ANSM**

- <sup>1</sup> Caly L et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research* 2020;178-  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- <sup>2</sup> Dias de Melo G et al. Anti-COVID19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv preprint* doi:  
<https://doi.org/10.1101/2020.11.21.392639>
- <sup>3</sup> Voir site du HCSP : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
- <sup>4</sup> Voir site de la HAS : <https://www.has-sante.fr/> - [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille\\_covid\\_fevrier\\_2021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille_covid_fevrier_2021.pdf)
- <sup>5</sup> Caly L et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research* 2020;178-  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- <sup>6</sup> Bray M et al. Ivermectin and covid19 : A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Research* 2020;178 - 2020 Jun;178:104805.  
doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805
- <sup>7</sup> Schmith V et al. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 7- 10.1002/cpt.1889. doi: 10.1002/cpt.1889
- <sup>8</sup> Dias de Melo G et al. Anti-COVID19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv preprint* doi:  
<https://doi.org/10.1101/2020.11.21.392639>
- <sup>9</sup> Changeux JP et al. A nicotinic hypothesis for Covi-19 with preventive and therapeutic implications. *Comptes Rendus Biologies* doi: <https://doi.org/10.5802/crbio.8>
- <sup>10</sup> Bernigaud C et al. Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long term care facility: potential value in preventing COVID-19 and associated mortality. *British Journal of Dermatology. Research letter.* doi: 10.1111/bjd.19821
- <sup>11</sup> Behera P et al. Role of ivermectin in the prevention of Sars-CoV2 infection among healthworkers in India : A matched case-control study. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247163>
- <sup>12</sup> Rajter JC et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest infections*, 2021.159;1:85-92  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
- <sup>13</sup> Ahmed S et al. A five-day of ivermectin for the treatment of Covid-19 may reduce the duration of illness. *Int J of Inf Dis.* 2021 ; 103:214-216
- <sup>14</sup> Podder C et al. Outcome of ivermectine treated mild to moderate Covid-19 cases : a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med.Sci* 2020 ; 14 (2) : 002
- <sup>15</sup> Chaccour C et al. 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* 32 (2021) 100720- <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>
- <sup>16</sup> Lopez-Medina E et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild Covid-19. A randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
- <sup>17</sup> Chachar AZK et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV2/Covid-19 patients. <http://www.ijsciences.com/pub/issue/2020-09/>
- <sup>18</sup> Kory P et al. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of Covid-19: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>
- <sup>19</sup> Lawrie T. Ivermectin reduces the risk of death from Covid-19– a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation on the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Technical Report. January 2021. file:///D:/Users/lpellann/AppData/Local/Temp/Ivermectinforpreventingandtreating Covid-19-a rapid review to validateFLCCCconclusions-04-01-2021rg.pdf
- <sup>20</sup> Hill A et al. International Ivermectin Project Team. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-Cov-2 infection. file:///D:/Users/lpellann/AppData/Local/Temp/Meta-analysis\_of\_randomized\_trials\_of\_ivermectin\_t.pdf
- <sup>21</sup> Padhy BM, Mohanty RR, Das S, et al. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457
- <sup>22</sup> Kim MS et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of Covid-19: A systematic review and network meta-analysis. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
- <sup>23</sup> British Ivermectin Recommendation Development (BIRD): the BIRD Recommendation on the use of ivermectin for Covid-19.
- <sup>24</sup> Bryant A, Lawrie T et al. Ivermectin for prevention and treatment of Covid-19 infection: a systemic review and meta-analysis
- <sup>25</sup> Castaneda-Sabogal A et al. Outcomes of Ivermectin in the treatment of Covid-19 : A systematic review and meta-analysis. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250420>
- <sup>26</sup> Nardelli P 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? DOI:10.22514/sv.2021.043
- <sup>27</sup> Voir site du HCSP : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=980>
- <sup>28</sup> IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 - <https://www.idsociety.org/practice-guideline/Covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- <sup>29</sup> NIH – COVID-19 Treatment Guidelines – Ivermectin, Last updated : February 11, 2021 - <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>

---

30 HUG 06.01.2021 Place de l'ivermectine dans la prise en charge des patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2

<sup>31</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-Covid-19-outside-randomised-clinical-trials>

<sup>32</sup> Afmops fagg – Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique- Sciensano. Interim guidance for adults with suspected or confirmed covid19 in Belgium – 9 february 2021 – version 16 - [https://Covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_Interim Guidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://Covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Interim_Guidelines_Treatment_ENG.pdf)

<sup>33</sup> <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-Covid-19>

<sup>34</sup> <https://www.health.gov.au/news/health-alerts/novel-coronavirus-2019-ncov-health-alert/covid-19-treatments>