

Importance et disponibilité de traitements ambulatoires précoces chez les patients à risque atteints de COVID-19.

Résumé

Il existe aujourd'hui des traitements qui, appliqués dès les premiers symptômes de la COVID-19, ont des chances raisonnables de réduire la sévérité et la durée de la symptomatologie, et de diminuer le risque d'hospitalisation, de décès, ou encore de séquelles. Il s'agit principalement de régimes à base d'hydroxychloroquine ou d'ivermectine. De nombreuses données publiées et en voie de publication permettent de l'affirmer. Si même cet effet était modeste, ne s'appliquant qu'à une partie des patients traités, ce serait déjà un bénéfice appréciable, pour les patients et pour le système hospitalier. Il pourrait également contribuer à réduire l'évolution de l'épidémie. L'ensemble de ces effets pourrait également accélérer la réouverture économique complète du pays, sans devoir attendre une couverture vaccinale efficace.

A l'inverse, aucune donnée ne démontre que l'équilibre bénéfices/risques de ces traitements soit défavorable.

Face au patient à risque, peut-on encore se contenter d'attendre sans traitement spécifique l'arrivée éventuelle de la complication forçant à hospitaliser, perdant ainsi toute possibilité de l'éviter? Au vu des données scientifiques disponibles, cette attitude attentiste n'est plus de mise. Dans le contexte actuel de la pandémie, il importe de mettre ces traitements en œuvre largement et le plus rapidement possible.

Introduction

Lors de cette deuxième vague de la pandémie en Belgique, la prise en charge des patients atteints de COVID-19 non hospitalisés a été plus active que lors de la première. En maison de repos et à domicile, le suivi de l'oxymétrie chez les patients à risque est devenu pratique courante, et des protocoles impliquant la prescription de corticostéroïdes et d'anticoagulants ont été proposés récemment¹. Malgré cela, le tableau est resté sombre. Les hôpitaux et leurs services de soins intensifs ont à nouveau été mis sous une pression extrême. Les décès ont atteint un pic à plus de 200 par jour, et leur nombre total rejoint ceux de la première vague. Des mesures strictes de quasi-confinement ont dû être prises à nouveau. Elles entraînent un coût économique important et des conséquences psychosociales sévères. A ce jour (28 décembre 2020), elles ne peuvent être levées, et le risque d'une troisième vague est évoqué.

Comment améliorer la situation, en attendant l'administration à grande échelle des vaccins ? Tout simplement en mettant en œuvre une approche prometteuse qui n'a pas encore été intégrée à notre arsenal. Elle consiste à administrer aux personnes fragiles un traitement précoce, dès les premiers symptômes, avec pour objectif de réduire le risque d'aggravation. On le sait, la COVID-19 évolue par phases, en commençant par une infection virale des voies aériennes supérieures avec sa symptomatologie classique, éventuellement suivie par une extension de l'infection aux voies respiratoires inférieures (pneumonie virale). Chez certains enfin, le stade viral sera suivi par une réaction inflammatoire intense (*cytokine storm*) compliquée par des réactions de thrombose intravasculaire sur atteinte endothéliale disséminée. Tout traitement actif sur la phase virale pourra réduire les risques d'évoluer vers la phase inflammatoire et ses conséquences dramatiques. Il permettra donc d'éviter nombre d'hospitalisations et de décès. Autre bénéfice, un tel traitement devrait réduire les risques de séquelles. Enfin, dans le cadre d'une épidémie ainsi rendue moins mortelle, les mesures contraignantes de confinement pourraient être assouplies plus rapidement.

Existe-t-il des solutions disponibles dès aujourd'hui pour nos patients à risque ? De nombreuses publications récentes permettent de répondre de manière positive à cette question. Elles montrent les effets favorables sur la COVID-19 de molécules bien connues depuis longtemps pour d'autres indications, et donc disponibles et largement testées sur le plan pharmacologique. On parle de *drug repurposing*. Quelles sont ces molécules? Les plus connues sont l'azithromycine, la doxycycline, l'ivermectine et l'hydroxychloroquine. Elles sont utilisables en ambulatoire, et sans danger si on suit les protocoles correctement.

Régimes à base d'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est la mieux documentée. Très active contre l'agent de la malaria, mais également dotée d'effets anti-inflammatoires et anti-viraux, elle a été largement utilisée dans les hôpitaux au début de la pandémie, et plusieurs études observationnelles ont montré des résultats assez favorables, notamment dans les hôpitaux belges², italiens³, espagnols⁴, américains^{5,5'} et hollandais⁶, avec une réduction de la mortalité de l'ordre de respectivement 32%, 30%, 52%, 51%, 47%, ou une réduction du transfert en USI de 53%, par comparaison avec les cas contrôles. Toutefois, l'absence d'effets démontrables dans quelques grands essais randomisés contrôlés (RCTs) a interrompu l'usage de l'HCQ dans cette indication, le plus souvent au bénéfice de la dexaméthasone. A noter qu'il s'agissait dans ces essais de patients arrivés à des stades avancés de la maladie.

En revanche, il apparaît de plus en plus clairement que l'HCQ possède une action bien réelle sur la première phase de la maladie, que ce soit en curatif ou en préventif. Trois RCTs consacrés au traitement de la COVID-19 aux stades précoces ont été publiés à ce jour. Tous montrent des résultats favorables en termes de prévention des hospitalisations (diminution de respectivement 12%⁷, 25%⁸, et 52%⁹ du nombre d'hospitalisations par comparaison avec les contrôles). Pris individuellement, les résultats de ces études ne sont pas statistiquement significatifs, en raison du nombre insuffisant d'observations. En effet, elles concernent des patients jeunes et en bonne santé, avec dès lors un nombre limité d'hospitalisations même dans le groupe contrôle. Ainsi, Skipper et al. observent « *With placebo (194 patients), 10 hospitalizations occurred (2 non-COVID-19-related), including 1 hospitalized death. With hydroxychloroquine (203 patients), 4 hospitalizations occurred plus 1 nonhospitalized death (P = 0.29)* »⁹. Il y a donc 3 chances sur dix que cette différence soit due au hasard, et 7 chances sur dix qu'elle soit liée à l'efficacité du traitement. Cette tendance positive est confortée par les résultats des deux autres RCTsⁱ, également favorables.

Elle est également confortée par le fait que les dix études observationnelles consacrées à cette même question et publiées à ce jour après révision par les pairs donnent toutes des résultats favorables, le plus souvent statistiquement significatifs même pris isolément. Les traitements étudiés étaient l'HCQ, seule¹³⁻¹⁷, en combinaison avec de l'azithromycine¹⁸⁻²⁰ (AZ) ou avec de l'AZ et du zinc^{21,22} (Zn), appliqués dès les stades précoces de l'affection. L'utilisation d'AZ en combinaison avec l'HCQ se base sur l'observation d'une synergie entre ces deux molécules tant *in vitro*²³ qu'*in vivo*²⁴.

ⁱ Inversement, aucune de ces études prise individuellement ne permet d'affirmer/prouver qu'il n'y a pas d'effet. Comme l'explique Watanabe à propos de l'étude de Skipper et de deux autres études^{10,11} du même groupe consacrées cette fois à l'utilisation d'HCQ dans la prévention de la covid-19 : « *A more appropriate interpretation of the formal conclusion in these studies would be that there is evidence that treatment effect is positive but this evidence is statistically inconclusive in the sense that it is not possible to conclude, at 95% (90%) confidence level, that the effect could not be attributed to randomness.* »¹²

L'ajout de zinc se base sur des observations de l'effet anti-viral du zinc et de son renforcement par l'HCQ, qui peut faciliter son introduction dans les cellules (ionophore)^{25,26}.

Sur ces dix études, cinq présentent des données sur le risque d'hospitalisation, transfert en USI et/ou mortalité : elles produisent toutes des résultats significativement positifs en faveur des traitements à base d'HCQ. Les autres paramètres observés sont la durée de la persistance du virus dans les prélèvements ou de la persistance des symptômes. Là également, les données plaident pour un effet favorable. Notons enfin qu'il en va de même pour les cinq études disponibles en prépublication, mais non revues par les pairs à ce stade²⁷⁻³¹.

Parmi les études citées plus haut, celles consacrées aux patients à risque (âge, obésité, comorbidités) sont les plus instructives, dans la mesure où les hospitalisations et décès y sont nombreux en l'absence de traitement, et l'effet éventuel du traitement peut dès lors être plus clairement mis en évidence. Deux études rétrospectives consacrées à des patients atteints de COVID-19 traités précocement par HCQ + AZ en maison de repos montrent une mortalité réduite à 11,4% et 15,5% respectivement dans les groupes traités, alors qu'elle était de 61,9% et 26,4% respectivement dans les groupes de contrôle^{20,30}. Dans l'étude de Lagier et al., la proportion de transferts en ICU ou décès était, chez les sujets de + de 60 ans, de 5,0% chez les sujets traités (HCQ + AZ) et de 17,6% chez les contrôles¹⁹. Une quatrième étude (Derwand et al.)²² a utilisé une combinaison d'HCQ + AZ + Zn chez des patients à risque élevé (âge ou comorbidités) suivis en ambulatoire. Sur les 141 patients traités, il n'y a eu que 4 hospitalisations (2,8%) et 1 décès (0.7%). Dans le groupe contrôle (377 patients), ces chiffres étaient de 15,4% et 3,5% respectivement, soit une réduction de 82% du risque d'hospitalisation, et une réduction de 79% du risque de décès.

Notons qu'il n'existe à ce jour aucun RCT consacré au traitement précoce des patients à risque, par l'HCQ seule ou en combinaison comparée à un placebo. Compte-tenu de la probabilité élevée de séquelles, d'hospitalisation, et de décès chez ces patients lorsqu'ils sont laissés sans traitement spécifique, et au vu des données qui s'accumulent sur les résultats favorables des traitements disponibles, le fait de mettre des patients à risque sous placebo devient de plus en plus difficile à accepter²⁸.

En résumé, sans être un « médicament miracle » contre la COVID-19, l'HCQ administrée lors des stades précoces de la maladie est active chez une partie des patients traités, pour lesquels elle permet d'éviter l'hospitalisation et donc le décès. En association avec de l'azithromycine, ou azithromycine et zinc, des résultats très encourageants ont été rapportés chez les patients à risque. La précocité de la mise en œuvre des traitements, dès les tout premiers jours de l'apparition des symptômes, est un élément déterminant du succès^{14,16,29,32-34}. Quant à la toxicité cardiaque éventuelle de l'HCQ ou des régimes qui intègrent cette molécule, de nombreuses données permettent d'affirmer que l'HCQ ou ces régimes sont sans danger s'ils sont appliqués à doses normales et selon les règles de l'artⁱⁱ, chez des patients aux stades précoces de la maladie. Les auteurs des dix-huit études mentionnées plus haut sont unanimes à ce sujet, sur la base de leurs propres observationsⁱⁱⁱ. Plusieurs études consacrées à la toxicité éventuelle de l'HCQ dans le cadre des traitements anti-COVID-19 concluent dans le même sens³⁵⁻⁴⁰. A partir de sa revue systématique

ⁱⁱ "Rare patients with a personal or family history of prolonged QT syndrome and those on additional QT prolonging, contraindicated drugs (eg, dofetilide, sotalol) should be treated with caution and a plan to monitor the QTc in the ambulatory setting. A typical HCQ regimen is 200 mg bid for 5 days and extended to 30 days for continued symptoms. A minimal sufficient dose of HCQ should be used, because in excessive doses the drug can interfere with early immune response to the virus."³⁵

ⁱⁱⁱ Dans leur étude bien documentée de 3737 cas de Covid traités par HCQ + AZ, Lagier et al. notent : « QTc prolongation (>60 ms) was observed in 25 patients (0.67%) leading to the cessation of treatment in 12 cases including 3 cases with QTc > 500 ms. No cases of torsade de pointe or sudden death were observed."¹⁹

de la littérature sur ce thème, Prodromos conclut : *“Our literature search found that except for a few case reports of nonfatal adverse events, HCQ is actually consistently associated with a decreased incidence of cardiac adverse events and no cardiac mortality from torsades de pointe”*³⁹.

Ivermectine

Moins connue en Occident, l'ivermectine est très largement prescrite en Afrique et en Asie pour traiter des parasitoses telles la filariose lymphatique ou l'onchocercose (cécité des rivières). Sa découverte a valu à William C. Campbell et Satoshi Ōmura le prix Nobel de médecine en 2015. Comme l'HCQ, l'ivermectine possède des propriétés antivirales et anti-inflammatoires, au-delà de son action anti-parasitaire. Logiquement, c'est d'Asie et d'Afrique que sont venues les premières études cliniques consacrées à l'utilisation de cette molécule dans la COVID-19. Mais une observation française tout à fait fortuite a également attiré l'attention sur l'ivermectine. Dans nos contrées en effet, l'ivermectine est utilisée pour son efficacité contre la gale. Ce qui fut le cas dans une maison de repos où tous les résidents (âge médian : 90 ans) ainsi que le personnel reçurent le médicament à titre préventif, suite à l'apparition de quelques cas de gale dans l'établissement. Par comparaison avec les maisons de repos de la même région, les cas de COVID-19 y ont été moins nombreux et plus légers, avec 0 % de mortalité⁴¹.

Aujourd'hui, les observations sur l'efficacité de l'ivermectine dans la COVID-19 s'accumulent; elles sont favorables comme on le lira dans la revue systématique publiée il y a quelques jours à ce sujet par une équipe internationale coordonnée par Paul Marik (US, UK, Norvège)⁴². S'agissant des effets de l'ivermectine sur les stades précoces de la COVID-19, les données de 12 études sont disponibles, dont six essais cliniques randomisés (deux ont déjà été publiés après révision par les pairs, et quatre sont en voie de publication). Dans tous les cas, il s'agissait d'une population normale (pas de sélection des seuls patients à risque), atteints de COVID-19 symptomatique légère à modérée, et traités en ambulatoire par de l'ivermectine, souvent en association avec soit de l'azithromycine, soit de la doxycycline. Chacune de ces études met en évidence un effet favorable, sous forme de diminution de la charge virale et/ou de résolution plus rapide ou plus fréquente des symptômes, et donc une diminution du risque d'hospitalisation.

Le plus grand des RCTs cités dans la revue systématique citée ci-dessus⁴² concerne 400 patients dont 363 ont complété l'étude. Le pourcentage de patients en voie d'amélioration clinique au 7^{ème} jour est plus élevé dans le groupe traité (IVM + AZI ou doxycycline) par comparaison avec le groupe contrôle (60.7% vs. 44.4%, $p < .03$). La proportion de patients évoluant vers une détérioration clinique est deux fois moins élevée dans le groupe traité (8.7% vs 17.8%, $p < .013$). Dans la mesure où la plupart des cas étaient légers à modérés, il n'y a eu que deux décès. Tous deux étaient dans le groupe contrôle.

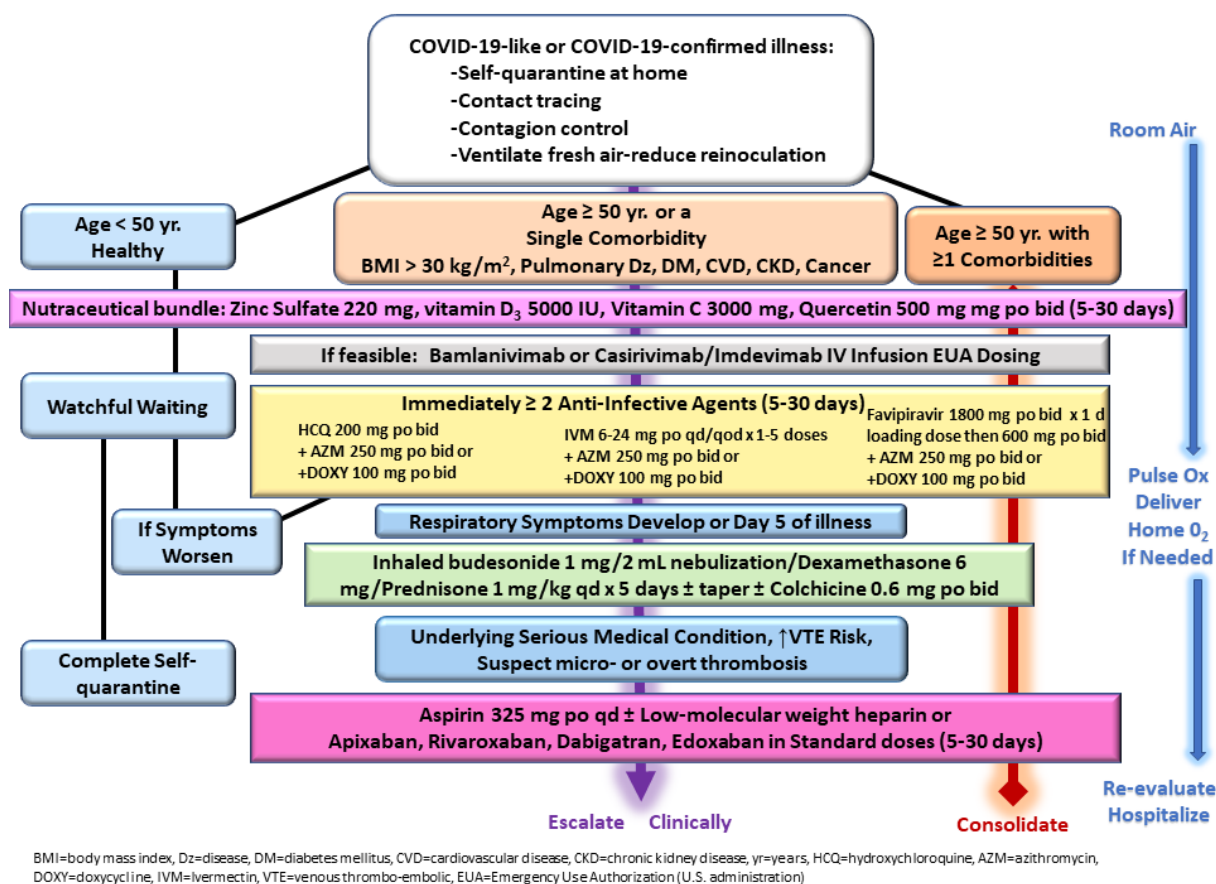
La plus grande des études observationnelles a rassemblé une série consécutive de 2688 patients, tous traités par AZ + IVM. Seulement 16 patients ont dû être hospitalisés, dont 2 en USI, et un seul est décédé.⁴³ Les détails de l'ensemble des études du traitement des cas débutants de COVID-19 sont repris dans la revue systématique de Marik et al.⁴².

Ces résultats sont prometteurs. Ils sont confortés par le fait que les études (observationnelles et RCT) de l'IVM dans le traitement des cas de COVID-19 hospitalisés donnent également des résultats favorables, et cela de manière statistiquement significative dans la plupart des cas⁴². Dans sa récente (27/12/2020) méta-analyse des 11 RCTs peer-reviewed publiés sur l'efficacité de l'ivermectine à divers stades de gravité de la COVID-19, pour un total de 1452 patients, Hill observe une amélioration des taux de survie de l'ordre de 83% (95% C.I. : 65 - 92%) si l'on compare l'ivermectine aux contrôles⁴⁴. On observe de même également un effet favorable les études

consacrées à l'effet préventif de l'ivermectine⁴². Signalons enfin que la toxicité de l'ivermectine est quasi nulle et ses effets secondaires sont rares et peu marqués. Elle est utilisée depuis près de 40 ans et des milliards de doses ont été administrées dans le cadre de campagnes de prévention des parasitoses⁴⁵.

Protocole de prise en charge

Tant l'Ivermectine que l'hydroxychloroquine sont à présent intégrées dans le protocole de soins à domicile proposé par une large équipe de chercheurs et cliniciens nord-américains, sud-américains et européens^{35,46}. Ils préconisent soit l'une, soit l'autre médication, en association avec de l'azithromycine ou de la doxycycline :



Ils insistent également sur le suivi rapproché des patients et la mise en œuvre de médicaments adaptées en fonction de l'évolution de la maladie, notamment les corticostéroïdes, les anticoagulants et l'oxygène « *Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment* ». Cette approche leur a permis de réduire de façon spectaculaire le recours aux hospitalisations et les décès, soit respectivement 2,2% et 0,3% dans une population à haut risque (âge > 50 ans ou présence de comorbidités).⁴⁷

Conclusions

Il existe aujourd'hui des traitements qui, appliqués dès les premiers symptômes de la COVID-19, ont des chances raisonnables de réduire la sévérité et la durée de la symptomatologie, et de diminuer le risque d'hospitalisation, de décès, ou encore de séquelles. De nombreuses données publiées et en voie de publication permettent de l'affirmer. Si même cet effet était modeste, ne s'appliquant qu'à

une partie des patients traités, ce serait déjà un bénéfice appréciable, pour les patients, et pour le système hospitalier. Il pourrait également contribuer à réduire l'évolution de l'épidémie⁴⁸. L'ensemble de ces effets pourrait également accélérer la réouverture économique complète du pays, sans devoir attendre une couverture vaccinale efficace.

A l'inverse, aucune donnée ne démontre que l'équilibre bénéfices/risques de ces traitements soit défavorable.

Face au patient à risque, peut-on se contenter d'attendre sans traitement spécifique l'arrivée éventuelle de la complication forçant à hospitaliser, perdant ainsi toute possibilité de l'éviter? Au vu des données scientifiques disponibles, cette attitude attentiste n'est plus de mise. Dans le contexte actuel de la pandémie, il importe de mettre ces traitements en œuvre largement et le plus rapidement possible. Trois mesures peuvent œuvrer dans ce sens.

Il faut s'assurer en urgence de la disponibilité de l'ivermectine en présentation orale dans les pharmacies en Belgique (aujourd'hui, l'ivermectine n'y est disponible que sous forme de crème cutanée).

Par ailleurs, il faut que les médecins généralistes soient informés au plus vite de ces options, afin de pouvoir en discuter avec ceux de leurs patients à risque qui commencent une COVID-19, et afin de mettre les traitements en œuvre si cette option est choisie par leur patient, en dialogue avec eux.

Enfin, il serait opportun que l'effort des médecins généralistes soit soutenu par une stratégie nationale de prise en charge précoce des patients à risque. Celle-ci pourrait comprendre :

- une activité de veille vérifiant en permanence l'évolution des données sur les options thérapeutiques disponibles ;
- une activité de support documentant de manière pratique et concrète la mise en œuvre des meilleures options thérapeutiques et mettant celles-ci à jour à mesure que les données disponibles évoluent ;
- la mise en place d'infrastructures permettant la mise en œuvre efficace de ces traitements chez les patients où le suivi et l'isolement à domicile ne sont pas faisables dans de bonnes conditions.

Bruxelles, le 31 décembre 2020

Alain P. Maskens
Docteur en médecine
Spécialiste en médecine interne
Agrégé de l'enseignement supérieur

Références

1. Belche JL et al.: Prise en charge des patients COVID-19 s'aggravant en MG : aide à la décision, indications et limites. Webinaire du Collège de Médecine Générale, 11 novembre 2020.
<https://www.youtube.com/watch?v=-nX1WHSb-g&feature=youtu.be>
2. Catteau et al., Int. J. Antimicrobial Agents, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106144
Low-dose Hydroxychloroquine Therapy and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Nationwide Observational Study of 8075 Participants.

3. Di Castelnuovo et al., *European J. Internal Medicine*, doi:10.1016/j.ejim.2020.08.019. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study.
4. Ayerbe et al., *Intern Emerg Med* 15, 1501–1506 (2020). The association of treatment with hydroxychloroquine and hospital mortality in COVID-19 patients. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02505-x>
5. Arshad et al., *Int. J. Infect. Dis.*, July 1 2020, doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19
- 5'. Mikami et al., *J. Gen. Intern. Med.*, doi:10.1007/s11606-020-05983-z Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City
6. Lammers et al., *Int. J. Infectious Diseases*, doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1460. Early hydroxychloroquine but not chloroquine use reduces ICU admission in COVID-19 patients.
7. Omrani et al., *EClinicalMedicine*, doi:10.1016/j.eclinm.2020.100645. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe COVID-19.
8. Mitjà (B) et al., *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1009, doi:10.1093/cid/ciaa1009. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild COVID-19: A Randomized-Controlled Trial.
9. Skipper et al., *Annals of Internal Medicine*, doi:10.7326/M20-4207. Hydroxychloroquine in Non-hospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial.
10. Boulware et al., *NEJM*, June 3 2020, doi:10.1056/NEJMoa2016638. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for COVID-19.
11. Rajasingham et al., *medRxiv*, doi:10.1101/2020.09.18.20197327. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial.
12. Watanabe et al., *Open Letter*. Concerns regarding the misinterpretation of statistical hypothesis testing in clinical trials for COVID-19. https://drive.google.com/file/d/1NZOJ57fM0RTaHD1t_9w2iua7IUJhOgWT/view
13. Fonseca et al., *Travel Medicine and Infectious Disease*, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101906, Risk of Hospitalization for COVID-19 Outpatients Treated with Various Drug Regimens in Brazil: Comparative Analysis, <https://www.sciencedirect.com/scie./article/abs/pii/S1477893920304026>.
14. Hong et al., *Infect. Chemother.*, 2020, doi:10.3947/ic.2020.52.e43, Early Hydroxychloroquine Administration for Rapid Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Eradication, <https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2020.52.3.396>.
15. Kirenga et al., *BMJ Open Respiratory Research*, doi:10.1136/bmjresp-2020-000646, Characteristics and outcomes of admitted patients infected with SARS-CoV-2 in Uganda, <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/7/1/e000646>.
16. Su et al., *BioScience Trends*, doi:10.5582/bst.2020.03340

Efficacy of early hydroxychloroquine treatment in preventing COVID-19 pneumonia aggravation, the experience from Shanghai, China

17. Agusti et al., *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, doi:10.1016/j.eimc.2020.10.023 Efficacy and safety of hydroxychloroquine in healthcare professionals with mild SARS-CoV-2 infection: prospective, non-randomized trial.
18. Guérin et al., *Asian J. Medicine and Health*, July 15, 2020, doi:10.9734/ajmah/2020/v18i730224, Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19.
19. Lagier et al., *Travel Med. Infect. Dis.* 101791, Jun 25, 2020, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101791, Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis.
20. Ly et al., Preprint, 2020, Pattern of SARS-CoV-2 infection among dependent elderly residents living in retirement homes in Marseille, France, March-June 2020, <https://www.mediterranee-infection.D-COVID-19-Marseille-v20200821.pdf>. (Accepté pour publication dans l'International Journal of Antimicrobial Agents.)
21. Simova et al., *New Microbes and New Infections*, doi:10.1016/j.nmni.2020.100813. Hydroxychloroquine for prophylaxis and treatment of COVID-19 in health care workers.
22. Derwand et al., *International Journal of Antimicrobial Agents*, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214, COVID-19 Outpatients – Early Risk-Stratified Treatment with Zinc Plus Low Dose Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Case Series Study.
23. Andreani et al., *Microb Pathog.* 2020:104228. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect.
24. Gautret et al., *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial..
25. Derwand R. and Scholz M. *Med Hypotheses*, 142 (2020), Article 109815, 10.1016/j.mehy.2020.109815. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19?
26. Hecel et al., *Pharmaceuticals*, 13:9, 228, doi:10.3390/ph13090228 Zinc(II)—The Overlooked Éminence Grise of Chloroquine's Fight against COVID-19? Review of zinc as an inhibitor of SARS-CoV-2's RNA-dependent RNA polymerase, and zinc ionophores including CQ/HCQ, showing the latest evidence for zinc and CQ/HCQ having antiviral, and in particular anticoronaviral action.
27. Ashraf et al., medRxiv doi:10.1101/2020.04.20.20072421. (Preprint). COVID-19 in Iran, a comprehensive investigation from exposure to treatment outcomes.
28. Cadejani et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.10.31.20223883 (Preprint). Early COVID-19 Therapy with Azithromycin Plus Nitazoxanide, Ivermectin or Hydroxychloroquine in Outpatient Settings Significantly Reduced Symptoms Compared to Known Outcomes in Untreated Patients.

29. Esper et al., Preprint. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. <https://www.dropbox.com/s/5qm58cd4fneeci2/2020.04.15%20journal%20manuscript%20final.pdf>
30. Heras et al., Research Square, doi:10.21203/rs.3.rs-70219/v1, COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center, <https://www.researchsquare.com/article/rs-70219/v1>.
31. Sulaiman et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.09.09.20184143 (Preprint). The Effect of Early Hydroxychloroquine-based Therapy in COVID-19 Patients in Ambulatory Care Settings: A Nationwide Prospective Cohort Study.
32. Prodromos et al., New Microbes and New Infections, doi:10.1016/j.nmni.2020.100776, Hydroxychloroquine is effective, and consistently so used early, for COVID-19: A systematic review.
33. Risch, American Journal of Epidemiology, kwaa093, 27 May 2020, doi:10.1093/aje/kwaa093 Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk COVID-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis.
34. Watanabe, M., arXiv.org, arXiv:2007.09477 (Preprint) Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for COVID-19.
35. McCullough et al. Am J Med 2020 Aug 7;S0002-9343(20)30673-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection
36. Gasperetti et al., EP Europace, euaa216, doi:10.1093/europace/euaa216 . Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings.
37. Lofgren et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.07.16.20155531 (Preprint). Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19.
38. Mohana et al., International Journal of Infectious Diseases, doi:10.1016/j.ijid.2020.10.031. Hydroxychloroquine Safety Outcome within Approved Therapeutic Protocol for COVID-19 Outpatients in Saudi Arabia
39. Prodromos C. et al., New Microbes and New Infections, doi:10.1016/j.nmni.2020.100747. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not Harmful: A systematic review.
40. Sogut et al., The American Journal of Emergency Medicine, doi:10.1016/j.ajem.2020.12. Safety and efficacy of hydroxychloroquine in 152 outpatients with confirmed COVID-19: A pilot observational study.
41. Bernigaud et al., Annals of Dermatology and Venereology, doi:10.1016/j.annder.2020.09.231 Ivermectin benefit: from scabies to COVID-19, an example of serendipity.
42. Kory et al., FLCCC Alliance. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. <https://COVID-19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>
43. Morgenstern et al., medRxiv, doi:10.1101/2020.10.29.20222505 (Preprint)

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 to august 10, 2020

44. Hill A., University of Liverpool. Meta-analysis of clinical trials of ivermectin to treat COVID-19 infection. <https://www.youtube.com/watch?v=yOAh7GtvcOs&feature=youtu.be>

45. L.H. Kircik et al. *J Drugs Dermatol.* **15**, 325-332 (2016).. Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications.

46. McCullough et al., *Reviews in Cardiovascular Medicine*, doi:10.31083/j.rcm.2020.04.264 Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19).

47. Procter et al., *Reviews in Cardiovascular Medicine*, doi:10.31083/j.rcm.2020.04.260. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection.

48. Forrest et al. *Infect Dis Ther* 9, 715–720 (2020). Early Treatment of COVID-19 Disease: A Missed Opportunity. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00349-8>