

Document de synthèse des données scientifiques à destination d'un public médical

49 pages + bibliographie

Ce document, **rédigé par des médecins**, est une **synthèse des données scientifiques et retours d'expériences actuellement disponibles sur le Covid-19**.

Le sujet est vaste et les informations contenues dans ce document ne peuvent être exhaustives.

L'objectif de cette synthèse est de fournir à tout médecin, pharmacien, sage-femme ou soignant du territoire une synthèse de certains aspects scientifiques liés au Covid-19.

La science étant par définition évolutive, ce document sera actualisé au fur et à mesure des avancées scientifiques.

Toutes les données avancées sont factuelles et vérifiables, voir la bibliographie en fin de document.

Préambule :

Résumé de nos positions sur la problématique sanitaire Covid-19 :

I) Le cas des traitements prophylactiques et précoces :

I.1) Recul :

Fort d'un recul de plus de 20 mois, **plus de 900 études** (1) ont été réalisées sur les **traitements non-vaccinaux** dans la prise en charge du Covid-19, que ce soit en **traitement prophylactique, précoce ou même tardif**.

Plusieurs molécules ont présenté des résultats très positifs.

De plus en plus de pays y ont recours, via des **Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelles d'urgence** (Mexique, Pérou, Slovaquie, République Tchèque, Inde, Indonésie) et plus récemment par la voix de sociétés savantes influentes de pays tels que le Japon (Tokyo Medical Association).

I.2) Études et vraie vie :

Parmi les traitements ayant montré un effet bénéfique on retrouve (non exhaustif) : **l'Ivermectine, le Zinc, la vitamine D, l'Azythromycine, la doxycycline, l'hydroxychloroquine, la vitamine C**.

a) Leurs effets positifs sont étayés par de nombreuses études.

b) Et par des exemples de la vraie vie.

I.3) Balance bénéfiques-risques favorable :

Certains de ces traitements et notamment l'Ivermectine, la vitamine D, le Zinc, la vitamine C, ne présentent - à condition d'être prescrits dans les règles -

- quasiment **AUCUNE contre-indication.**
- quasiment **AUCUNE iatrogénie.**

En outre ils sont disponibles et **peu coûteux.**

S'ils bénéficiaient d'une AMM conditionnelle d'urgence pour l'indication du Covid-19, leur gratuité faciliterait encore plus leur distribution à la population, **diminuant d'autant le coût d'hospitalisations ou de confinements en hôtel.**

I.4) Prévention et traitement

Ils peuvent être prescrits à la fois de manière **préventive**, et en traitement **précoce** de la maladie, mais également de manière **tardive**, afin de **SOULAGER le système hospitalier.**

I.5) Conclusion :

Compte tenu de :

- leur iatrogénie et profil d'effets indésirables quasi inexistant
- l'important faisceau d'arguments en faveur de leur efficacité, AU MOINS partielle.
- leur faible coût
- le fait qu'ils puissent s'appliquer à un patient vacciné ou non vacciné

=> Il nous semble souhaitable que leur **promotion soit encouragée, à la fois en prévention et en traitement précoce.**

Un protocole de traitement préventif et précoce se trouve dans notre proposition de stratégie sanitaire.

=> Il nous semble souhaitable que les **stocks de ces médicaments soient assurés.**

Le fait que l'OMS et la HAS ne reconnaissent pas officiellement l'intérêt de ces traitements dans le Covid-19 ne signifie pas qu'ils sont inefficaces ou dangereux.

Premièrement ces instances émettent des recommandations de prescription, pas des obligations.

Plus important encore : plusieurs exemples historiques illustrent que **les recommandations même des plus grandes instances à un moment donné peuvent être démenties par ces mêmes instances quelque temps plus tard.**

Exemples :

⇒ En 2009 lors de la grippe aviaire (H1N1) :

Une autorisation de mise sur le marché sous « circonstances exceptionnelles » a été octroyée au vaccin anti grippal H1N1 "Pandemrix" par l'agence européenne du médicament (2).

Le 1er février 2011 un rapport préliminaire de l'Institut de la santé et du bien-être finlandais conclut que le vaccin pandemrix (GSK) multiple par 9 le risque de narcolepsie. 3 ans plus tard en 2012 une étude publiée dans la prestigieuse revue PLOS ONE établit un lien entre narcolepsie et le vaccin Pandremix chez des enfants âgés de 4 à 19 ans en Finlande (3).

⇒ En 2016 aux Philippines :

L'OMS valide le vaccin Dengvaxia contre la dengue chez les enfants de 9 ans et plus. De nombreux décès d'enfants survinrent suite à l'administration du vaccin et il fallut attendre l'annonce de l'institut Pasteur en novembre 2017 concluant à potentielle exacerbation de dengue après vaccination pour que le programme soit arrêté en urgence(4).

⇒ Tout récemment le 25 mai dernier :

Le Dr Soumya Swaminathan, scientifique en chef de l'OMS, est **poursuivie par le tribunal indien « Indian Bar Association » pour dénigrement de l'Ivermectine** avec pour conséquence le décès de milliers d'indiens dans l'Etat du Tamil Nadu. Elle encourt la peine de mort ou la prison à perpétuité (5), (6).

Chères consoeurs, chers confrères, chers collègues, cher(e)s ami(e)s :

**- Quand bien même vous ne seriez pas convaincu à 100% de l'efficacité de ces traitements ou que vous la jugiez seulement partielle :
Quels risques prenez-vous à les préconiser ?**

II) **Le cas de la vaccination :**

II.1) **Technologie vaccinale :**

La vaccination proposée actuellement fait usage de technologies récentes, et pour lesquelles le recul est faible. Nous devons faire preuve de **prudence**.

II.2) **Contagiosité :**

Il est dorénavant admis et **reconnu officiellement que la vaccination ne diminue pas la contagiosité.**

L'argument de l'immunisation collective, qui vaut pour les vaccins traditionnels et qui nous a permis d'enrayer certaines maladies, n'est dans ce cas pas valable.

II.3) Diminution des formes graves de Covid-19:

La vaccination permet une **diminution partielle de la part d'hospitalisations pour Covid sévère chez les vaccinés mais un nombre important de patients simple ou double vaccinés sont tout de même hospitalisés, y compris en réanimation.**

Plus important : de récentes données publiées dans la revue Trends in Internal Medicine le 25 août 2021 (7) suggèrent que **les 3 principaux vaccins contre le Covid-19 (Pfizer, Moderna, Jansen) bien que diminuant partiellement la part de formes graves de Covid-19, augmentent la « morbidité sévère toute cause », d'un facteur pouvant atteindre 4,2, p < 0,00001 (7)**

Quel est l'intérêt d'un traitement qui diminue en partie les cas graves de Covid-19 mais qui altère l'état de santé global ?

En effet et selon cette étude les essais cliniques vaccinaux ont été réalisés en prenant comme critère de jugement principal « diminution des infections à Covid-19 ». Ce critère de jugement principal n'a jamais fait la preuve qu'il était corrélé à un meilleur état de santé global.

Le critère de jugement principal approprié devrait être « réduction de la mortalité toute cause » et le critère de jugement secondaire **« réduction de la morbidité sévère toute cause toute cause »**, comme cela est utilisé en oncologie.

Auparavant les essais utilisés en oncologie devaient simplement démontrer (exemple) une réduction du volume tumoral post traitement pour être approuvé. Cette diminution du volume tumoral pouvait en revanche ne pas être corrélée avec une amélioration de la qualité de vie ou même de la survie globale.

Exemple : majoration de la survie de 2 mois mais importante iatrogénie post chimiothérapie au détriment de la qualité de vie par exemple.

Cette étude récente remet en question tout le bien-fondé de la vaccination actuelle et doit absolument faire reconsidérer la balance bénéfices-risques vaccinale dans le cas du Covid.

II.4) Public cible :

Le risque de développer une forme grave de Covid-19 ou d'en décéder est **fonction de l'âge et des comorbidités.**

II.5) Iatrogénie vaccinale :

La **iatrogénie vaccinale à court terme est réelle** et bien documentée ; elle est **anormalement élevée** comparativement aux vaccins traditionnels.

La **iatrogénie de moyen ou long terme est inconnue** et nous impose la plus grande prudence, surtout chez un public jeune et chez la femme enceinte.

II.6) Caractère obligatoire de la vaccination :

Le **serment d'Hippocrate** précise :

"Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état **ou leurs convictions**"

- ⇒ **Recourir à une vaccination généralisée de la population, sans considération de la balance bénéfico-risque individuelle, ne nous semble pas approprié.**
- ⇒ **La vaccination peut se justifier au cas par cas, après une information claire, loyale appropriée sur les bénéfices et les risques associés au traitement et une fois le consentement libre et éclairé obtenu.**
- ⇒ **Il ne nous paraît en aucun cas souhaitable de vacciner enfants et femmes enceintes.**
- ⇒ **Il ne nous paraît pas conforme à l'éthique d'imposer à quiconque un soin qu'il ne désire pas, vaccination comprise.**

Chères consoeurs, chers confrères, chers collègues, cher(e)s ami(e)s :

Allez-vous contribuer à forcer certains de vos patients à recevoir un soin qu'il ou elle ne désire pas, cautionnant indirectement le recours à des pressions sociales, professionnelles ou même physiques ?

I) Généralités :

I.1) Mortalité du Covid-19 = nombre total de décès imputés au virus/population générale.

Mortalité du Covid-19 à ce jour dans le monde : 4.5 millions de décès imputés au Covid-19 (8) pour une population de 7.9 milliards d'individus (9)

Mortalité globale = 4.5 millions / 7.9 milliards = 0.06%

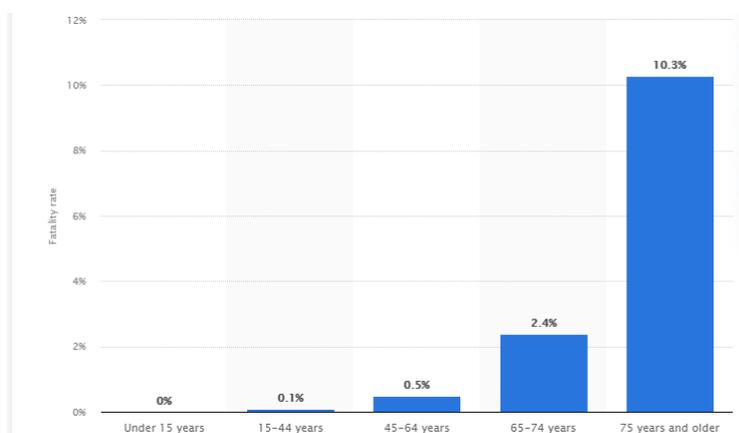
Soit une **survie mondiale globale de 99.94%**

I.2) Létalité du Covid-19 = nombre total de décès / personnes infectées par le COVID 19

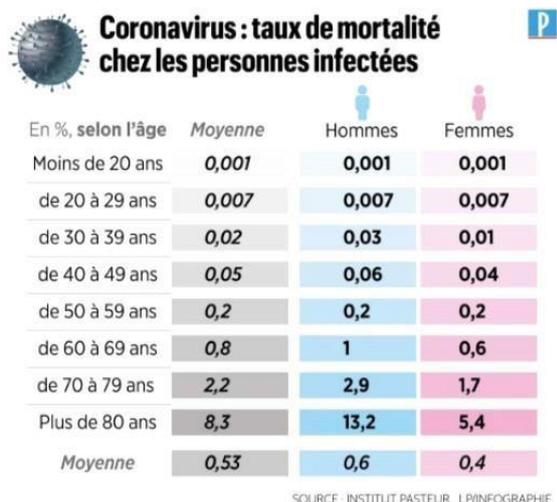
Létalité moyenne estimée du Covid-19 en mars 2021 : environ 0,15% (4)

3) Age moyen du décès en France : 84 ans (5)

4) Létalité du Covid-19 selon la tranche d'âge : (6)



Ou encore selon l'institut Pasteur :



5) Létalité du variant delta / indien :

Le variant delta est reconnu comme étant plus contagieux, mais moins mortel.

Si l'on se base sur les chiffres officiels rapportés par l'agence de santé publique anglaise (Public Health England) recensant les morts liées au Covid depuis février jusqu'au 19 juillet 2021 (13)

Table 3. Number of confirmed (sequencing) and probable (genotyping) cases by variant as of 19 July 2021

| Variant | Confirmed (sequencing) case number | Probable (genotyping) case number ¹ | Total case number | Proportion of total cases | Deaths |
|--------------|------------------------------------|--|-------------------|---------------------------|--------|
| Alpha | 220,500 | 5,677 | 226,177 | 49.3% | 4,265 |
| Beta | 898 | 71 | 969 | 0.2% | 13 |
| Delta | 127,336 | 101,966 | 229,302 | 50.0% | 461 |
| Eta | 443 | 0 | 443 | 0.1% | 12 |
| Gamma | 189 | 42 | 231 | 0.1% | 0 |
| Kappa | 446 | 0 | 446 | 0.1% | 1 |
| Lambda | 8 | 0 | 8 | 0.0% | 0 |
| Theta | 7 | 0 | 7 | 0.0% | 0 |
| VOC-21FEB-02 | 45 | 0 | 45 | 0.0% | 1 |
| VUI-21APR-03 | 13 | 0 | 13 | 0.0% | 0 |
| VUI-21FEB-01 | 79 | 0 | 79 | 0.0% | 2 |
| VUI-21FEB-04 | 292 | 0 | 292 | 0.1% | 1 |
| VUI-21MAR-01 | 2 | 0 | 2 | 0.0% | 0 |
| VUI-21MAY-01 | 184 | 0 | 184 | 0.0% | 1 |
| VUI-21MAY-02 | 140 | 0 | 140 | 0.0% | 0 |
| Zeta | 54 | 0 | 54 | 0.0% | 1 |

Total : 4758 morts :
Variant alpha (anglais) : 4265 morts
Variant delta (indien) : 461 morts
Autres variants : 32 morts

Conclusion :

Sur les chiffres provenant d'Angleterre on peut estimer que :

⇒ **Le variant delta est environ 10 fois moins mortel que le variant alpha (9.25 fois).**

6) Quelques exemples :

6.a) Exemple de la France :

- En 2020 : environ 64 000 de décès imputés au virus, soit 0,09% de la population française. Soit une **survie globale de 99,91% de la population face au COVID 19.** (14)
Pour rappel : il n'y avait ni traitement ambulatoire ni vaccin disponible en 2020.
- Depuis le début de l'épidémie jusqu'en juillet 2021 : environ 114 000 décès, soit 0,17 % de la population française, soit une **survie globale de 99,83 % de la population** face au Covid-19.

6.b) Exemple de la Martinique : bilan de septembre de l'ARS (15)

- 527 décès pour une population de 368 783 habitants soit un **taux de survie de 99,86%, supérieur à celui de la métropole de 99,83%.**
- **taux de vaccination parmi les plus faible de France : 26.2% double dose.**

6.c) Exemple de la Polynésie française :

- 538 décès pour une population de 279 287 habitants **soit un taux de survie de 99,81% de la population** (16).
Il n'existe pas de données brutes disponibles pour ce territoire afin de comparer les décès en fonction du nombre de doses vaccinales reçues.

Le journal Capital du 26/08/2021 fait état de (17) :

- **13.6% de décès imputés au Covid-19 chez les patients double vaccinés;** Il n'y a pas d'information sur les décès imputés au Covid-19 chez les patients ayant reçu seulement une dose de vaccin.
- Par ailleurs, au moment de la rédaction de l'article **34.4% des polynésiens avaient reçu un schéma vaccinal complet.**

II) Y a-t-il des traitements contre le Coronavirus ?

Bien que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et la HAS (Haute Autorité de Santé) ne reconnaissent pas officiellement l'existence de traitements contre le SARS-CoV-2, de **nombreux traitements ont été étudiés et plusieurs d'entre eux ont montré des résultats intéressants à la fois dans les études et dans la vraie vie.**

De fait, **certains pays autorisent leur utilisation :**

A titre d'exemple, concernant l'Ivermectine :

- Au Japon : recommandation récente (13/08/2021) de prescription par la voix du président de l'association médicale de Tokyo Le Dr Haruo Ozaki (18), (19), (20)

- En Inde : le 22 avril 2021, le All India Institute of Medical Science (AIIMS) et le Conseil indien de la recherche médicale (ICMR) ont ajouté l'ivermectine au protocole comme option pour le traitement précoce – même dans les cas bénins – de COVID-19 (21), mis à jour le 17 mai 2021 (22).

Tout récemment c'est le conseil indien de la recherche médicale (Indian Council of Medical Research, ICMR) qui introduit l'Ivermectine comme médicament **essentiel** dans le traitement du Covid-19 (23).

- Au Pérou : autorisation officielle le 8 mai 2020 (24).

- La ville de Mexico : distribution de kit contenant de l'Ivermectine (25).

- de la Slovaquie : autorisation officielle de l'Ivermectine le 26 janvier 2021 (26).

- de la République Tchèque : autorisation officielle de l'Ivermectine le 4 mars 2021 (27).

- du Zimbabwe : autorisation officielle le 27 juin 2021 (28).

II.1) Les mesures non médicamenteuses

- L'aération :

Risque de contamination 18,7 fois plus faible en extérieur qu'en intérieur (29), (30).

- L'alimentation :

- Baisse de survenue des formes graves de Covid-19 en adoptant un régime végétarien ou pesco-végétarien (31) et insistance de l'OMS pour une alimentation saine et équilibrée (32)

- L'activité physique :

La sédentarité accroît le risque de développer une forme grave de Covid-19 (33)

- Le maintien du lien social :

- Les bonnes relations sociales et l'éviction de la solitude contribuent à la réduction du risque de maladies inflammatoires, chroniques et la mortalité (34).

- Les mesures générales :

Essayer de réduire les facteurs de risque : réduction de l'obésité, équilibrage du diabète, stabilisation de la Haute Tension Artérielle (HTA), lutte contre le tabagisme, traitement des pathologies pulmonaires sous-jacentes et/ou mal équilibrées etc...

=> Rôle du médecin traitant et d'un(e) diététicien(ne)

II.2) Exemples de molécules d'intérêt dans le Covid-19

2 postulats :

- Le rôle des traitements préventifs : **mieux vaut prévenir que guérir**

-Le rôle des traitements précoces : **si l'on veut guérir, mieux vaut traiter le plus tôt possible**

A) L'Ivermectine :

A.a) Généralités :

- 3,7 milliards de doses prescrites, plus de 30 ans de recul, une molécule très sûre avec quasiment aucune contre-indication (35), utilisable même chez la femme enceinte, un coût dérisoire (moins de 30 centimes de dollars le comprimé en Inde).

Mécanisme d'Action :

- L'ivermectine, un médicament antiparasitaire, possède de **fortes propriétés antivirales et anti-inflammatoires**.

- 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 [36].

- L'ivermectine **réduit la réplication de l'ARN viral du SARS-CoV-2** [37] en interférant avec plusieurs protéines requises pour la réplication du virus [36,38] ainsi que l'enzyme RdRp (SARS-CoV-2 RNA-dépendant RNA polymerase) [39].

- 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'ivermectine interagit directement avec l'IMP α et empêche son interaction avec IMP $\beta 1$, empêchant ainsi l'hétérodimère Importin $\alpha/\beta 1$ de se lier à la protéine virale cargo du SARS-CoV-2 et donc son entrée dans le noyau [37,40]. L'ivermectine 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 [41–43] et peut donc réduire la tempête cytokinique associée à la phase tardive de Covid-19.

A.b) [Les études :](#)

- A ce jour : **113 études dans la prévention (prophylaxie) et le traitement à la fois précoce et aussi tardif du Covid-19**, dont **31 essais contrôlés, plus de 26 000 patients, 7 méta- analyses indépendantes** avec des **résultats positifs** par les Pr Hill, Lawrie, Bryant, Kory (44, 45, 46, 47), les Dr Nardelli, Dr Ariyanto :

> A titre d'exemple les méta-analyses du Pr Hill de janvier 2021, puis juillet 2021, celle du Dr Lawrie, du Dr Bryant retrouvent une **diminution de mortalité des patients sous Ivermectine, même dans les cas graves, de respectivement de 75%, 56%, 74% et 62%**

- L'ivermectine **prévient la transmission et le développement de la maladie Covid-19** chez les personnes exposées à des patients infectés [48–53].

- L'ivermectine accélère la guérison et **prévient la détérioration** chez les patients présentant une maladie légère à modérée traitée tôt après les symptômes [49,54–58].

- L'ivermectine accélère le rétablissement, permet d'**éviter l'admission aux soins intensifs et réduit la mortalité des patients hospitalisés** [49,56,59–63].

- L'ivermectine **réduit la mortalité chez les patients atteints d'une forme grave** de Covid-19 [49,59,61].

- L'ivermectine entraîne des **réductions frappantes des taux de létalité** dans les régions où son utilisation est répandue [64].

- **Une méta-analyse préliminaire de l'OMS a montré que l'ivermectine réduit la mortalité des patients Covid de 75%** [65].

- Une revue des essais sur l'ivermectine et des données épidémiologiques, concluent que l'ivermectine est efficace pour la prophylaxie et le traitement, et devrait être déployée globalement et systématiquement dans la prévention et le traitement du Covid-19 [66].

- Un examen systématique et une méta-analyse de 21 Essais cliniques randomisés concluent à l'efficacité de l'ivermectine en prophylaxie avec une réduction des transmissions de 86% en moyenne, ainsi qu'une baisse de la mortalité de 68% [67].

=> La conclusion de l'ensemble des essais réalisés sur l'ivermectine et des données épidémiologiques, plaident en faveur de l'efficacité de l'ivermectine à la fois en prophylaxie et en traitement, et de sa généralisation systématique dans la prévention et le traitement du Covid-19.

A.c) [Des exemples dans la vraie vie :](#)

Ci-après : Extraits d'études émanant des autorités sanitaires des pays concernés ou suivi des courbes de cas/hospitalisations/décès au décours de l'utilisation de l'Ivermectine.

i) Le Mexique :

Diminution de 76% du risque d'hospitalisation après distribution d'un kit contenant de l'Ivermectine lors d'une étude incluant plus de 150 000 personnes de la ville de Mexico (68).

ii) L'Inde :

L'Inde est un vaste pays, régi au niveau fédéral, et chaque état dispose d'une autonomie en terme de politique sanitaire.

La plupart des Etats indiens ont choisi de suivre les recommandations du **All India Institute of Medical Science (AIIMS)** et du **Conseil indien de la recherche médicale (ICMR)** plaidant en **faveur de l'usage de l'Ivermectine** mais certains États comme le Tamil Nadu et le Kerala ont choisi de ne pas adopter ce protocole d'ivermectine - à leur grand détriment.

Ainsi de nombreux états de l'Inde distribuent un kit appelé "Kit Ziverdo", vendu 2.5 dollars, et contenant de l'Ivermectine, du Zinc et de la doxycycline (69).



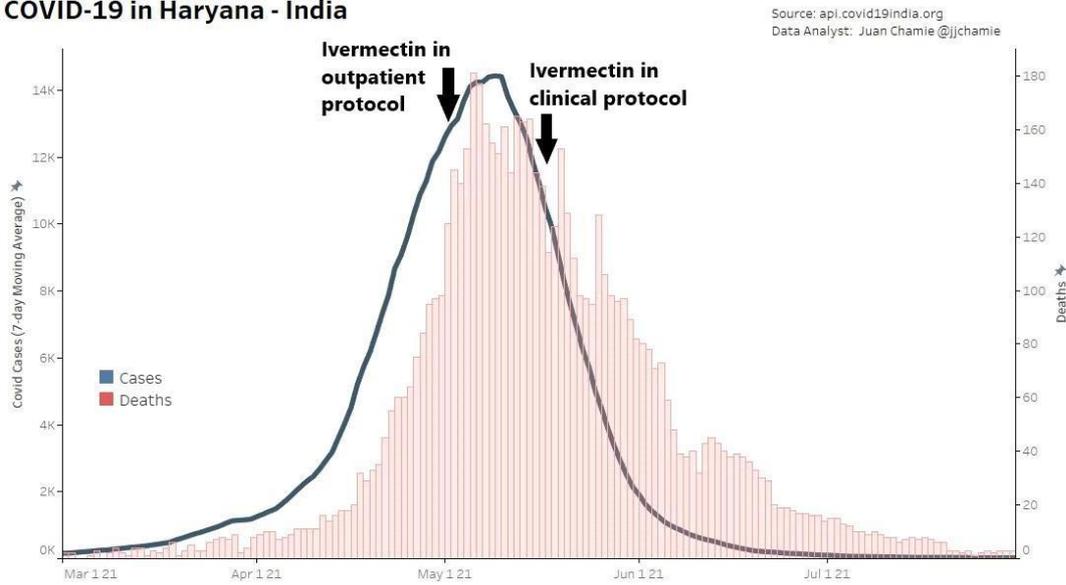
- Etat de l'Aryana (70) :

- Fin avril 2021 : l'Ivermectine est utilisée chez les patients ambulatoires (non hospitalisés)

- Début mai 2021 : l'ivermectine est utilisée dans les protocoles de traitement hospitaliers.

A partir de début mai on observe une diminution drastique du nombre de cas et de décès.

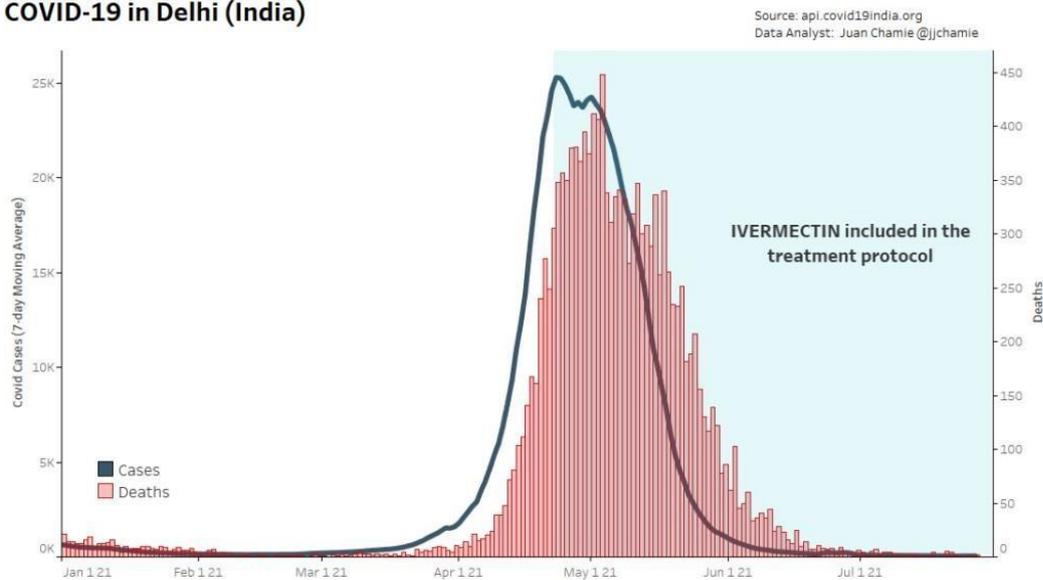
COVID-19 in Haryana - India



- Etat de Dehli :

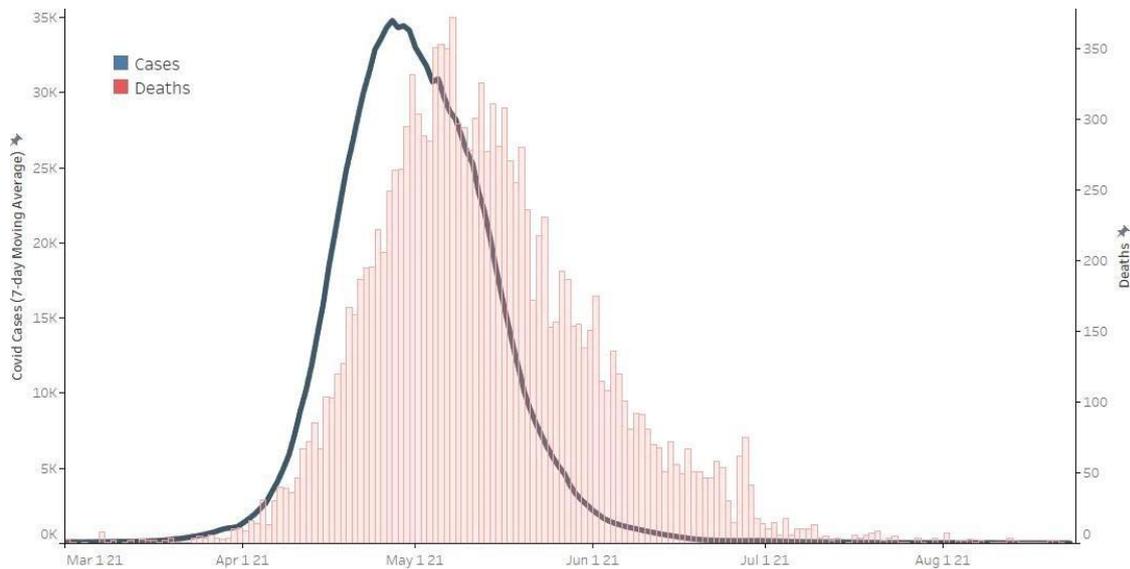
Le même constat est observé dans l'état de Delhi en Inde.

COVID-19 in Delhi (India)



- Etat de l'Uttar Pradesh :

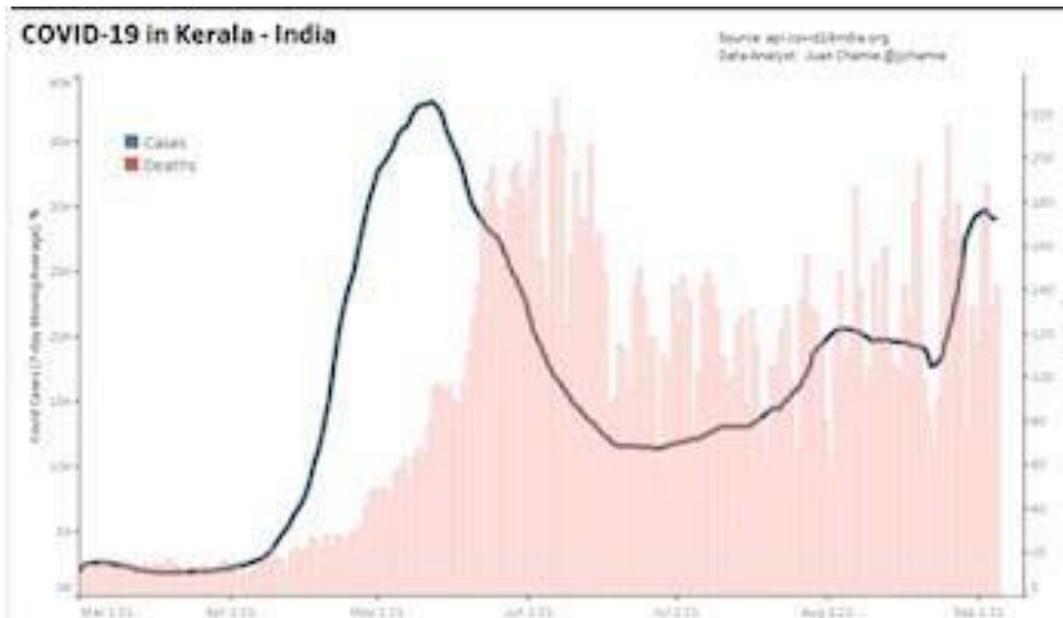
- > Etat le plus peuplé (230 millions d'habitants)
- > Politique active de traçage des cas, tests des patients symptomatiques, traitement avec distribution de kits (kit Ziverdo) si positifs.
- > Epidémie totalement enrayée



- Etat du Kérala :

- > **Population vaccinée à plus de 50%** et surtout vaccination de l'ensemble des 5 millions d'habitants de plus de 60 ans.
- > Pass sanitaire
- > **restriction de l'usage de l'Ivermectine, totale à partir du 5 août 2021**
- > Dans la semaine qui suit le Kérala représente **50% de l'ensemble des cas en Inde** pour **seulement 3% de la population. (71)**

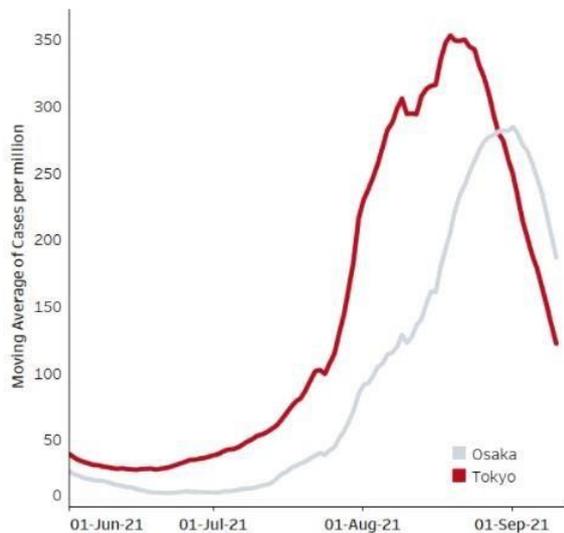
Les courbes de cas et de décès sont restées fortes dans cet état à partir de mai, contrairement aux 2 états du Dehli et de l'Haryana.



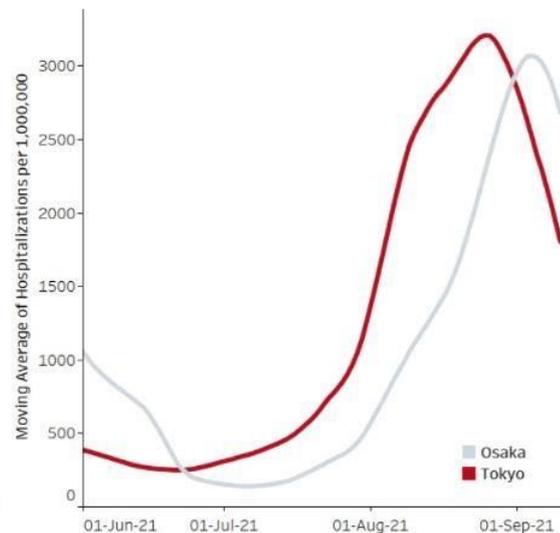
iii) Le Japon :

- 13 août 2021 : Le Dr Haruo Ozaki, président de la **Tokyo Medical Association** encourage les **médecins de tout le pays** à recourir à l'Ivermectine dans le Covid-19 (18, 19, 20).
- 18 août 2021 : **diminution drastique du nombre de cas**, se poursuit toujours actuellement.

COVID-19 Cases



COVID inpatients (hospitalized)



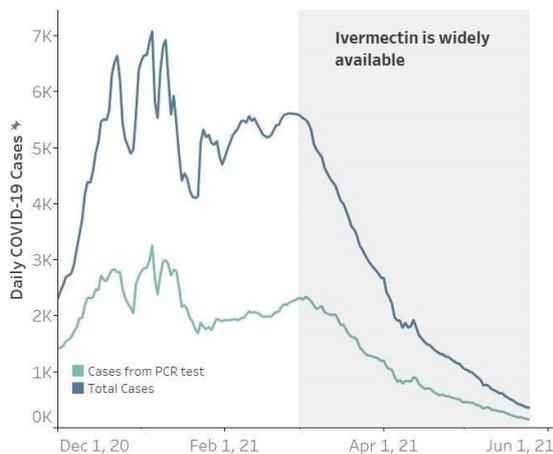
iv) La Slovaquie :

- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'urgence pour l'Ivermectine début février 2021 (22)

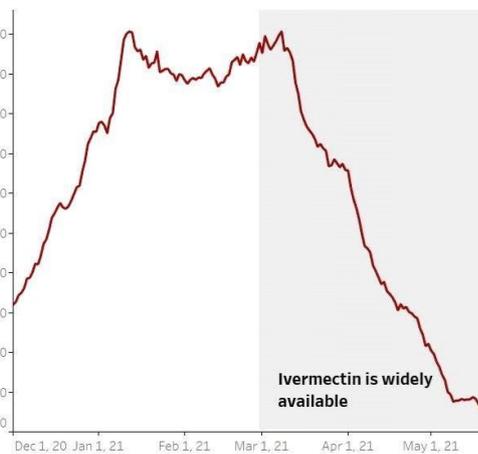
- Importante diminution du nombre de cas et du nombre de décès au décours de cette autorisation de mise sur le marché une fois l'Ivermectine disponible largement en pharmacie.

Covid-19 in Slovakia

COVID-19 Cases



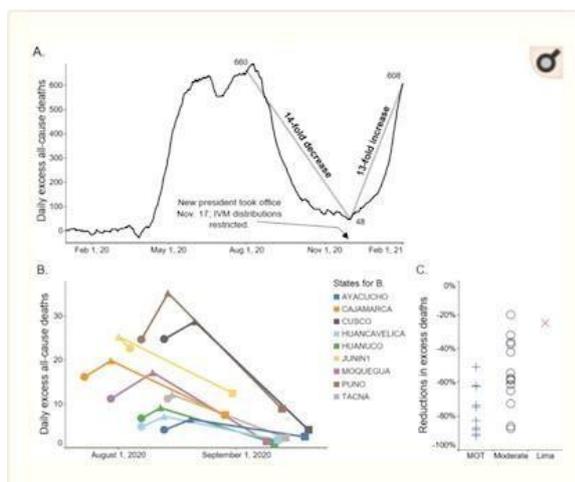
COVID-19 Deaths



Analyst: Juan Chamie @jjchamie
Source: Inštitút Zdravotných Analýz Slovakia

v) Le Pérou :

- 8 mai 2021 : approbation officielle de l'Ivermectine dans le traitement du Covid-19 par le gouvernement péruvien (73).
- Campagne massive de promotion de l'Ivermectine d'août 2020 à novembre 2020 :
=> diminution de 14 fois de la mortalité en 3 mois dès l'introduction des traitements à l'ivermectine.
- Arrivée au pouvoir du nouveau président Francisco Sagasti le 17/11/2020 : restriction de l'usage de l'Ivermectine (74) et décès multipliés par 13.

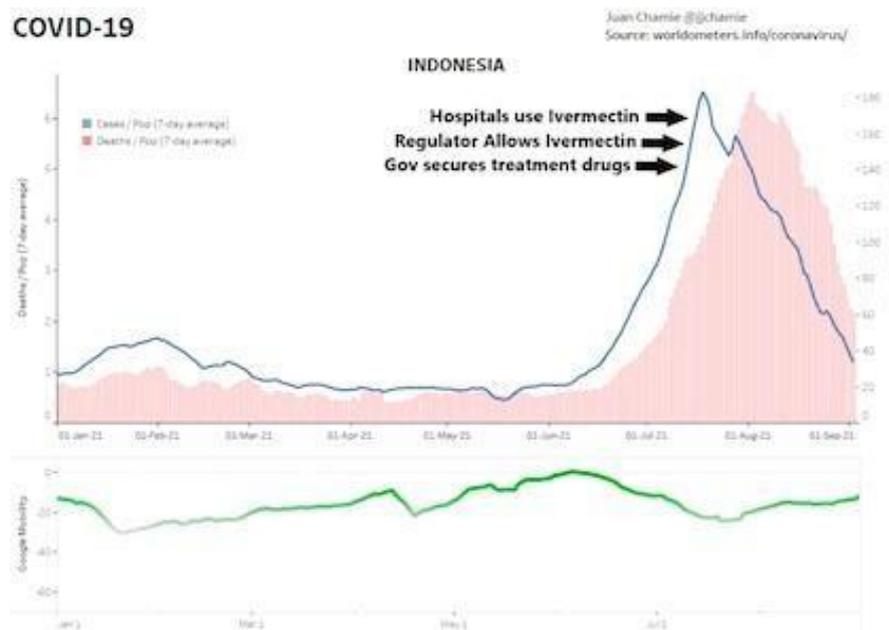


vi) L'Indonésie :

- 14 juillet 2021 : L'Indonésie donne l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'Ivermectine (75)

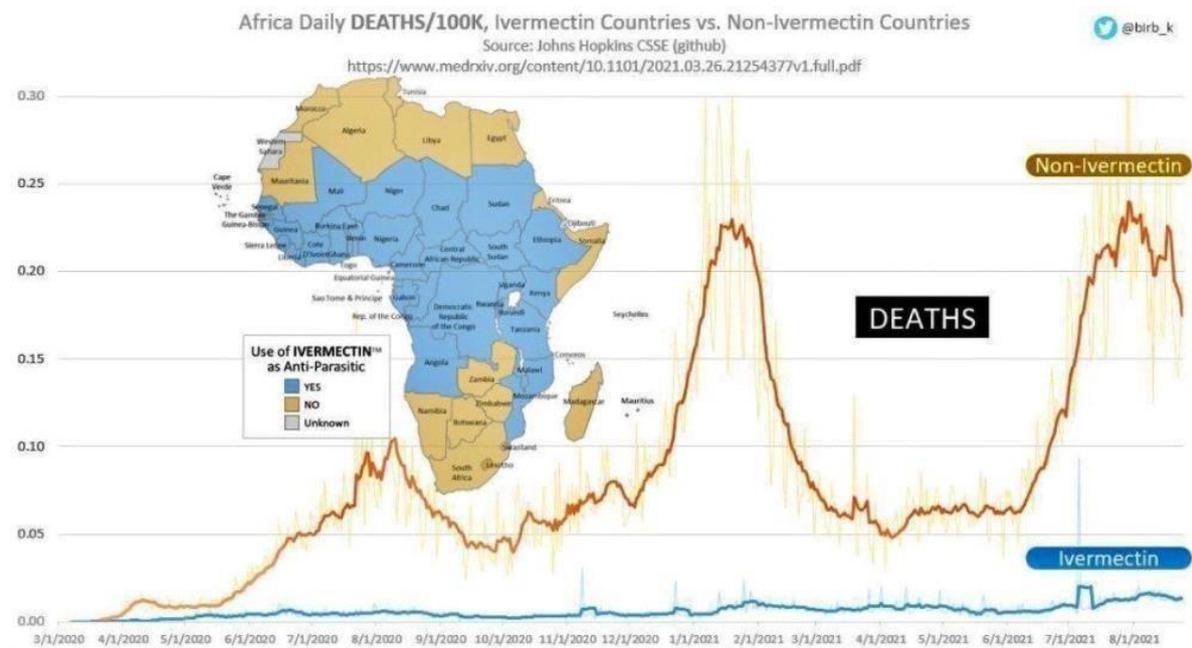
- 22 juillet 2021 : Utilisation de l'Ivermectine dans les hôpitaux : chute immédiate de la courbe des cas et des décès.

COVID-19



viii) Le continent Africain :

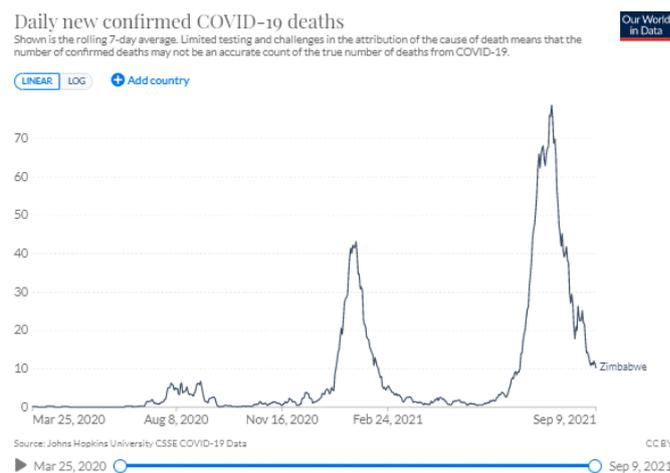
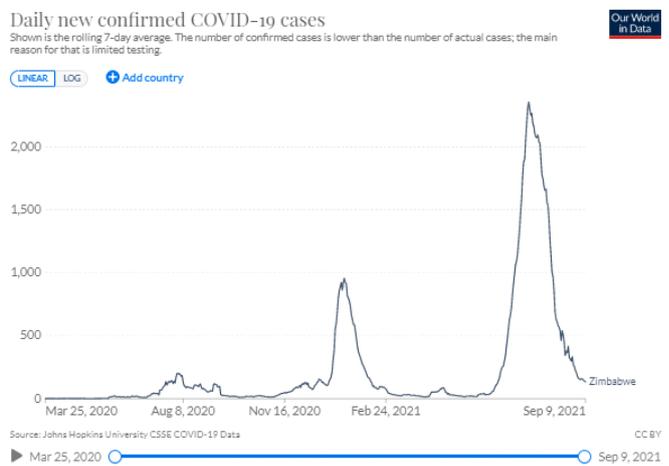
- Important nombre de décès liés au Covid-19 chez les pays africains non utilisateurs de l'Ivermectine comparativement aux pays africains y recourant (à visée antiparasitaire car c'est le but premier de ce traitement).



- Exemple du Zimbabwe :

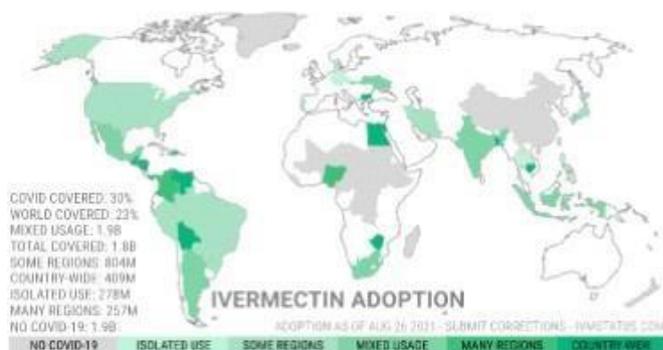
> Autorisation officielle de l'Ivermectine le 27 juin 2021 alors que le pays rentre dans une 3ème vague (76).

> Chute drastique des cas et des décès au décours.



ix) Ensemble des pays recourant à l'Ivermectine dans le monde pour le Covid-19 (1) :

Adoption de l'ivermectine



Source: adoption mondiale de l'ivermectine pour COVID-19

[ivmstatus.com](https://www.ivmstatus.com) (constamment mis à jour)

x) Quelques données chiffrées récentes :

Comparaison de cas et de décès entre pays autorisant ou interdisant l'usage de l'ivermectine :

Au 11 septembre 2021, la méta-base de données Our World In Data nous donne ces éléments : (77)

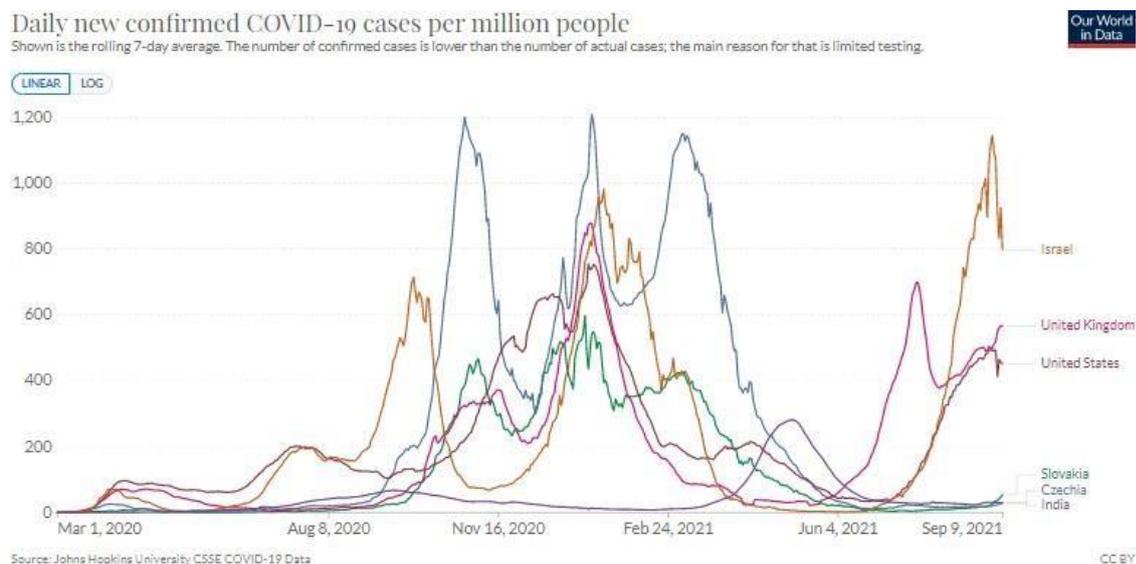
Pays interdisant l'Ivermectine et fortement vaccinés :

- Israël : taux de vaccination double dose 78% (des plus de 12 ans)
- Grande-Bretagne : 72% simple dose et 65% double dose
- Etats-Unis : 63% simple dose et 54% double dose

Pays autorisant l'Ivermectine et moins vaccinés :

- Inde : 40% simple dose, 12 % double dose,
- Slovaquie : 44% simple dose, 40% double dose
- République Tchèque : 56% simple dose, 52% simple dose

Comparaison du **nombre de cas journaliers** entre d'une part **pays fortement vaccinés et interdisant l'Ivermectine** et entre **pays faiblement vaccinés et autorisant l'Ivermectine** d'autre part.



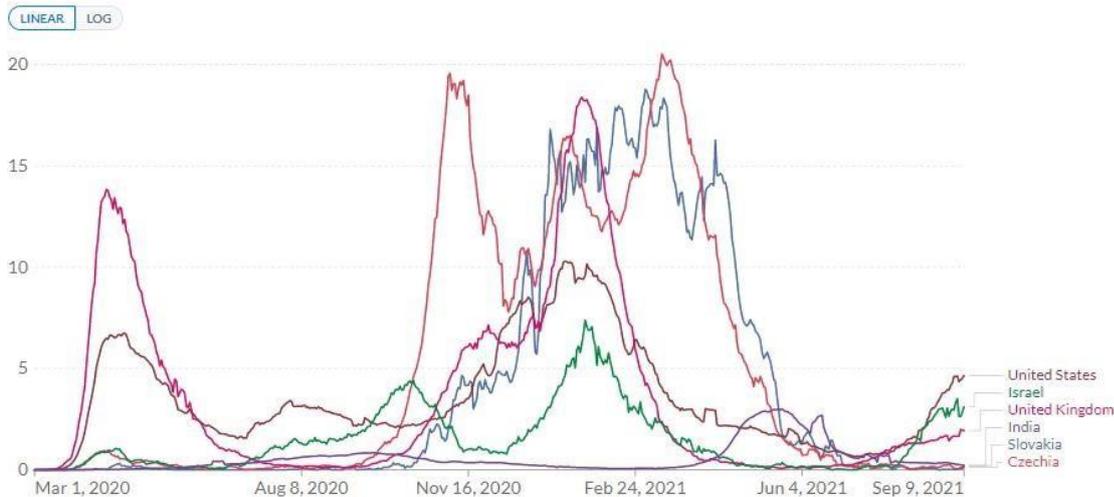
=> Le nombre de cas journaliers dans les pays ayant recours à l'ivermectine est très faible comparativement au nombre de cas journaliers chez les pays ne recourant pas à l'ivermectine.

Comparaison du **nombre de morts journaliers** entre d'une part **pays fortement vaccinés et interdisant l'Ivermectine** et entre **pays faiblement vaccinés et autorisant l'Ivermectine** d'autre part (78).

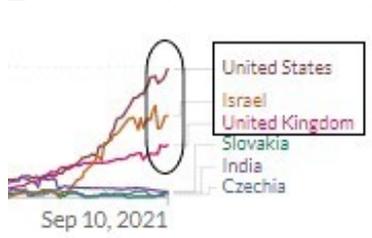
Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people

Shown is the rolling 7-day average. Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.

Our World
in Data



Zoom sur la portion droite du graphique :



=> En septembre 2021, nous notons que le nombre de décès journaliers dans les pays ayant recours à l'Ivermectine est très faible (Slovaquie : courbe verte ; Inde : courbe violette, République Tchèque : courbe bleu) comparé au nombre de décès journaliers chez les pays ne recourant pas à l'Ivermectine (Etats-Unis : courbe marron ; Israël : courbe orange ; Royaume Uni : courbe rouge).

Sur le seul exemple de l'Angleterre vs Inde :

Inde : 1.4 milliards d'habitants

Angleterre : 66 millions.

Soit 20 fois moins d'habitants en Angleterre pour environ 10 fois plus de décès Covid-19.

B) Le Zinc :

B.a) Généralités :

Le zinc est un oligo-élément essentiel à la vie qui est le plus retrouvé dans le corps humain après le fer. Il serait nécessaire à plus de 10% des protéines humaines et joue de très nombreux rôles physiologiques particulièrement dans le système immunitaire.

- Le zinc inhibe l'activité de l'ARN polymérase des coronavirus et bloque ainsi la réplication du virus, comme l'a découvert pour la première fois Ralph Baric, virologue spécialiste du SARSde renommée mondiale, en 2010. [79].
- Les essais cliniques utilisant le zinc dans le cadre du rhume ont démontré une réduction de la durée et/ou de la gravité des symptômes [80]. De plus, la supplémentation en zinc réduit la morbidité de l'infection des voies respiratoires inférieures chez les patients pédiatriques dans les pays en développement [81] et son utilisation est reconnue dans le traitement des syndromes grippaux [82].
- Enfin, l'OMS recommande la supplémentation en zinc pour améliorer les résultats de traitement chez les enfants diagnostiqués avec des infections respiratoires (WHO, Technical Report).

B.b) Les études :

- Des médecins américains ont rapporté une **diminution de 84% des hospitalisations liées au Covid-19, une diminution de 45% de la mortalité chez les patients déjà hospitalisés et une amélioration de l'état des patients dans les 8 à 12 heures suivant un traitement précoce par le zinc en plus de l'hydroxychloroquine (HCQ) [83].**
- Une étude espagnole a révélé qu'**un faible taux de zinc plasmatique (inférieur à 50 µg/dl) augmentait de 130% le risque de décès à l'hôpital des patients atteints de Covid-19 [84].**
- Une étude américaine a rapporté une **résolution rapide (en quelques heures) des symptômes de la Covid-19**, tels que l'essoufflement, grâce à un **traitement précoce en ambulatoire avec de fortes doses de zinc [85].**
- Une étude allemande a montré que le **traitement des patients ambulatoires atteints de Covid-19, le plus tôt possible** après l'apparition des symptômes, en utilisant la trithérapie, y compris l'association de zinc et d'hydroxychloroquine à faible dose, était associé à un **nombre significativement inférieur d'hospitalisations [86].**
- Dans une série française de 275 patients, **la zincémie a pu être corrélée avec l'évolution clinique de la Covid-19.** Dans cette série, seulement 25 patients avaient une carence en zinc véritable (Zincémie < 700µg/ml). Toutefois, la médiane de la zincémie des patients du groupe évoluant favorablement à la Covid-19 (970 µg/L) était statistiquement supérieure à celle du groupe à l'évolution défavorable (840 µg/L) ($p < 0.001$). **La proportion de patient avec une carence en zinc était plus élevée dans le groupe à évolution défavorable (21%)** versus le groupe à évolution favorable (4.5%) ($p < 0.001$). La carence en zinc était associée à l'obésité et aux âges avancés [87].
- Dans une étude prospective Indienne, la zincémie de 47 patients atteints de la Covid-19 a été comparée à celle de 45 témoins. La zincémie des patients atteints de Covid-19 était inférieure (médiane 74.5 µg/dl) à celle des témoins (105.8 µg/dl) de manière significative ($p < 0.001$). **57.4% des patients atteints de Covid-19 présentaient une carence en zinc.** Les patients carencés avaient une **probabilité plus élevée de complications ($p = 0.009$), plus de syndrome de détresse respiratoire aiguë ($p = 0.06$), une corticothérapie ($p = 0.02$), un temps d'hospitalisation prolongé ($p = 0.005$) et une mortalité accrue (18.5% vs 0%, $p = 0.06$) [88].**

Ainsi, cette **thérapie non toxique facilement disponible devrait être déployée dès les premiers signes de Covid-19 [89]. Le zinc peut être administré pendant 5 jours et prolongé si nécessaire si les symptômes persistent.**

C) La Vitamine D

C.a) Généralités :

La vitamine D est connue depuis très longtemps pour ses propriétés anti-virales et immunomodulatrices. D'ailleurs, la supplémentation en vitamine D est conseillée par plusieurs autorités de santé reconnues en raison d'un nombre de carences élevées au sein des populations; carence aggravée par les confinements.

Epidémiologie de la carence en Vitamine D :

- La carence en vitamine D est un problème de santé publique majeur : un milliard de personnes seraient en carence dans le monde. **En France, 80% des adultes seraient carencés en vitamine D** d'après l'Etude Nationale Nutrition Santé ENNS 2006-2007 (90)
- Selon l'US national center for Health Statistics, 70% de la population américaine serait carencée en vitamine D. Cette carence en vitamine D touche tous les groupes d'âge, avec une prévalence plus importante chez les sujets âgés. Elle est également fréquente chez les patients séropositifs pour le VIH.
- La synthèse de la vitamine D dépendant en grande partie des rayons UVB du soleil, les confinements et les injonctions de « rester à la maison » ont très probablement aggravé encore la carence en vitamine D des populations.
- La carence en vitamine D est d'autant plus inquiétante qu'une méta-analyse récente (2020), portant sur 56 essais cliniques randomisés regroupant 95.286 patients, a montré que la vitamine D3 diminuait la mortalité globale (4,153/37,817 (11.0%) vs 4,340/38,110 (11.4%); RR 0.94 (95% CI 0.91 to 0.98); p=0.002; 75.927 participants; 38 essais cliniques).

Lien entre carence en vitamine D et infections respiratoires :

- Depuis au moins 1977, des observations suggèrent un lien entre carences en vitamines D et infections respiratoires, en particulier la tuberculose.
La diminution du taux de Vitamine D en hiver serait un stimulus favorisant les infections respiratoires hivernales telles que la grippe.
Pendant la 3ème enquête nationale sur la santé et la nutrition aux États-Unis incluant 18 883 personnes, les personnes carencées en vitamine D (taux 25OHD < 75 nmol/l) avait un risque accru de 24% d'infections respiratoires.
- Des taux normaux de vitamine D sont associés avec une incidence et une sévérité diminuées des infections à virus tels que le virus varicelle zona, l'Epstein-Barr virus, le virus Ebola, le HIV, la dengue, le virus de la rougeole, et le virus des oreillons.

- Une méta-analyse regroupant 8 études observationnelles montrait que les personnes carencées en vitamine D (vit D < 50 nmol/l soit < 20 ng/ml) avait un risque majoré de 64% d'être atteint de pneumonie communautaire.

C.b) Mécanisme d'Action

Plusieurs études ont élucidé les mécanismes par lesquels la vitamine D réduit le risque d'infection microbienne :

- La cathélicine a des propriétés antivirales notamment contre l'adénovirus, l'herpès virus, les retrovirus et a également des propriétés antibactériennes et antifongiques
La vitamine D inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF alpha, INFbeta, IL8, IL6 ; cytokine impliquées dans l'orage cytokine engendré par le sars- cov-2 chez certains patients
 - La vitamine D augmente la production des cytokines anti-inflammatoires.
 - La vitamine D diminue la réplication des virus de la grippe, de la dengue, et du rotavirus.
 - La vitamine D soutient et améliore la réponse du système immunitaire aux infections.
 - **La vitamine D est une hormone qui module un grand nombre des mêmes voies de signalisation inflammatoires et oxydatives déclenchées pendant le Covid-19 [91].**
 - La vitamine D supprime l'activité du système rénine-angiotensine qui joue un rôle déterminant dans la physiopathologie de la réponse inflammatoire liée au Covid-19.
 - **La vitamine D module l'expression de l'ACE2, utilisé comme récepteur par le SARS-CoV-2 pour infecter les cellules de l'hôte.** La régulation négative de l'ACE2 par le SARS-CoV-2 est impliquée dans la réaction inflammatoire en cascade ou « orage cytokinique » à l'origine des complications respiratoires avec un risque élevé de décès.
 - La vitamine D participe à la régulation de l'immunité cellulaire innée et adaptative [92].
- **L'hypovitaminose D est un facteur de risque indépendant de forme grave de Covid-19.**

C.c) Les études :

Corrélation entre le taux de Vitamine D et la prévalence de l'infection et de la mortalité par la Covid-19 et autres infections respiratoires :

- **Une méta-analyse de 40 essais contrôlés randomisés montre que la supplémentation en vitamine D est sûre et réduit le risque d'infections respiratoires aiguës [93].**
- Martineau et al., dans leur méta-analyse regroupant 10 933 participants inclus dans 25 essais cliniques randomisés, ont montré un effet protecteur global de la supplémentation en vitamine D sur les infections du tractus respiratoire. L'effet protecteur mesuré était encore plus important chez ceux recevant la vitamine D quotidiennement ou hebdomadairement (dose entre 20 et 50 µg, c'est à dire entre 800 et 2000 UI) [94].

- Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, Bergman et al. ont montré sur 14 patients à risque de faire des infections respiratoires, qu'une supplémentation en vitamine D3 à la dose de 4000 UI/ jour pendant 1 an diminuait le risque d'infection ($p=0.05$) [95].
- Urashima et al., ont investigué l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence de la grippe saisonnière chez des enfants d'âge scolaire. L'incidence de la grippe dans le groupe traité à la vitamine D (10.8%) était inférieure au groupe témoin (18.6%) de manière significative ($p=0.04$). De plus la vitamine D a également diminué significativement le nombre de crises d'asthme chez les enfants asthmatiques ($p=0.006$) [96].
- Yadav et al. ont montré une **corrélation entre le taux moyen de vitamine D des populations d'Asie Pacifique et le nombre de cas de Covid / millions d'habitants ($p=0.016$)** ainsi qu'avec **le nombre de décès par Covid / million d'habitants ($p=0.093$)** [97].

De façon similaire, Bakaloudi et al. ont montré que la prévalence de la carence en vitamine D allait de 6.9 à 75.1% selon les pays européens dont 15 au moins avait 50% de leur population carencée.

- **La carence en vitamine D était corrélée avec l'infection à Covid-19 et à la mortalité de manière significative [98].**
- Walrand et al. ont tenté de déterminer les facteurs ayant déclenché une soudaine remontée des cas en Europe à l'automne 2020. S'il n'y avait pas de corrélation avec la température ou l'humidité, il y avait en revanche une forte corrélation avec la latitude. Cette étude indique que la **carence en vitamine D est un facteur contributeur de la sévérité de la Covid-19 [99].**
- Dans une étude de cohorte rétrospective, Demir et al. ont montré qu'**à mesure que le taux de vitamine D augmente, le risque d'être infecté par le SARS-CoV-2, le nombre de segments pulmonaires atteints, les taux de CRP; et de D-dimères, la durée d'hospitalisation diminuent de manière statistiquement significative [100].**
- Chez 14000 professionnels de santé qui ont été testés pour le COVID-19 du 1er février au 30 avril 2020 en Israël, **le taux plasmatique moyen de vitamine D était significativement plus bas chez ceux qui ont été testés positifs que négatifs pour le COVID-19.** L'analyse univarié ad'autre part montré une **association entre un taux plasmatique bas en vitamine D3 et la probabilité accrue d'une infection à Covid-19 ($p < 0.001$)** ainsi que la probabilité accrue d'être hospitalisé bien que cette dernière tendance ne soit pas significative ($p=0.061$). Cette **vaste étude israélienne établi un lien étroit entre la carence en vitamine D et la gravité de la maladie covid-19 [101].**
- Une étude de cohorte de 9548 adultes âgés de 50 à 75 ans suivis pendant 15 ans en Allemagne a montré que les individus présentant une insuffisance ou une carence en vitamine D avaient une mortalité due aux maladies respiratoires fortement accrue par rapport à ceux dont le statut en vitamine D était suffisant [102].

- Une analyse révèle le mécanisme qui sous-tend la vitamine D dans la suppression de la tempête de cytokines et l'induction d'une réponse antivirale dans l'infection par le SARS-CoV-2 [103].

- **Enfin, de nombreuses études de revue mettent en avant les preuves du bénéfice et la recommandation de supplémentation en cas d'infection à SARS-CoV-2 [91,104–106]**

Pour un aperçu de toutes les études sur la vitamine D dans le cas de la covid-19, voir (107).

C.d) Essais spécifiques ayant testé la vitamine D comme traitement dans la Covid-19 :

- Un essai contrôlé randomisé iranien sur des patients en soins intensifs sous ventilation mécanique a montré que l'administration d'une forte dose de vitamine D (300 000 UI en intramusculaire) pourrait **réduire le temps de séjour en soins intensifs** (8.3 ± 8.4 vs. 25.4 ± 6.6 jours de séjour; $p= 0.017$), **le temps de ventilation mécanique** (15.69 ± 9.25 vs 22.64 ± 9.06 ; $p= 0.047$) **ainsi que la mortalité** (31.25% vs 85.71% ; $p=0.003$ [108].

- Dans l'essai Indien mené par Rastogi et al., les participants étaient randomisés pour recevoir soit 60 000 UI de cholecalciferol pendant 7 jours soit un placebo. Les patients nécessitant de la ventilation invasive ou avec des facteurs de risque ont été exclus de l'étude. La proportion de patients négativant la PCR SARS-CoV-2 avant le 21e jour (62.5% vs. 20.8% ; $p<0.018$) et ainsi que le taux de fibrinogène ($p=0.007$) étaient significativement différents entre les deux groupes [109].

- Dans un essai contrôlé randomisé espagnol, la **vitamine D à forte dose (100 000 UI) a réduit de 96% le risque de nécessiter des soins intensifs** [110].

- Un autre essai randomisé mené en Espagne auprès de 930 patients hospitalisés a révélé une **réduction de 80% du recours aux soins intensifs et de 60% de la mortalité chez les patients recevant de la vitamine D à forte dose** [111].

- Une étude menée dans une maison de retraite française a révélé une **diminution de 89% de la mortalité chez les résidents qui avaient reçu une forte dose de vitamine D peu de temps avant ou pendant la maladie de Covid-19** [112].

- Une étude britannique rétrospective portant sur environ 1 000 patients hospitalisés atteints de la Covid-19 a révélé une **réduction de 80% de la mortalité grâce à une forte dose de vitamine D** [113].

- Une étude menée dans une maison de retraite italienne a révélé une **mortalité inférieure de 70%** avec la supplémentation en vitamine D chez les 98 résidents de maisons de retraite PCR+ [114].

- Une étude rétrospective sur 537 patients en Espagne, 79 traités avec du calcifédiol, a mis en évidence une **mortalité significativement plus faible** avec le traitement [115].

- Une étude rétrospective 16 401 patients hospitalisés en Espagne a montré une **réduction significative de la mortalité** associée à la prescription de vitamine D, en particulier de calcifédiol, dans les 15-30 jours précédant l'hospitalisation [116].

C.e) Profil de sécurité de la vitamine D :

- L'US Institut of Medicine relève qu'aucune étude n'a jamais observé d'effets indésirables à la supplémentation en vitamine D3 jusqu'à la dose de 10.000 UI/j. Il recommande toutefois de ne pas dépasser la dose de 4.000 UI/j.
- Le risque principal de l'administration de vitamine D est le surdosage qui est rare car difficile à atteindre. Le comité scientifique britannique sur la nutrition (The Scientific Advisory Committee on Nutrition), l'autorité européenne de sécurité des aliments recommande de rester en dessous de la dose de 4000 UI/j soit 100 µg .

C.f) Schéma posologique selon la revue du praticien :

En dehors de toute infection par le SARS-CoV-2 :

- Supplémenter en vitamine D toute l'année les personnes à risque de déficit en vitamine D : les personnes obèses, les personnes âgées de 75 ans ou plus, fragiles ou atteintes de maladie chronique, supplémenter la population générale en période hivernale. La posologie préconisée est une prise de 50 000 UI de vitamine D3 par mois, en doublant la dose chez les sujets obèses ; l'objectif est d'obtenir une concentration en 25-OH vitamine D sérique comprise entre 20 et 60 ng/mL.

En cas d'infection par le SARS-CoV-2 :

- **Supplémenter à forte dose, dès le diagnostic de Covid-19 posé, sans attendre le résultat du dosage sérique de 25-OH vitamine D.**

la recommandation est de prescrire chez l'adulte « en traitement adjuvant aux protocoles de traitements standards disponibles, une dose de charge de vitamine D dès le diagnostic de Covid-19, par exemple 100 000 UI de vitamine D3 per os (200 000 UI chez les patients obèses et/ou ayant d'autres facteurs de risque de gravité de Covid-19) à renouveler après une semaine ».

- Pour un traitement précoce, la vitamine D doit être utilisée sous sa forme à action rapide, le calcifédiol.

Dans son communiqué du 22 mai 2020, l'Académie de médecine rappelle :

"– que l'administration de vitamine D par voie orale est une mesure simple, peu coûteuse et remboursée par l'Assurance Maladie ;

– recommande de doser rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25 OHD) **chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de Covid-19, et d'administrer, en cas de carence, une dose de charge de 50.000 à 100.000 UI** qui pourrait contribuer à limiter les complications respiratoires ;

– recommande d'apporter une supplémentation en **vitamine D de 800 à 1000 UI/jour chez les personnes âgées de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de Covid-19.**"

De même, le **gouvernement britannique** recommande une supplémentation en vitamine D pour les adultes, les enfants (>4 ans) à la dose de 10 microgrammes (400 unités) de vitamine D par jour pendant l'année en cas de non-exposition à la lumière naturelle en raison des restrictions liées à la pandémie à Covid-19.

D) Azithromycine :

D.a) Mécanisme d'Action :

L'azithromycine est un antibiotique de la famille de macrolides connu depuis de nombreuses années et très utilisé dans le traitement des pneumonies efficace contre les bactéries à gram + et à gram – ainsi que sur les bactéries intracellulaires. L'azithromycine a également la particularité de se concentrer dans certains types de cellules telles que les macrophages avec des concentrations jusqu'à 50 fois supérieures dans les tissus que dans lesang [117].

L'azithromycine possède également des **propriétés antivirales** principalement attribuées à la réduction du transfert endosomal des virions ainsi qu'à des effets anti-inflammatoires établis [118]. D'autre part, il pourrait prévenir les surinfections bactériennes du poumon dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2.

D.b) Les études :

i) Etudes in vitro démontrant une activité antivirale de l'azithromycine :

- Gielens et al. ont démontré in vitro l'activité anti – rhinovirus de l'azithromycine sur des cellules épithéliales bronchiques pendant une infection à rhinovirus via une induction des interférons [119].
- Asada et al. ont montré que les macrolides (clarithromycine) inhiberaient l'infection par leVRS (virus respiratoire syncytial) en bloquant l'interaction du virus [120].
- Retallak et al. ont mis en évidence un effet antiviral de l'azithromycine contre le virus Zika réduisant la production virale de ce virus et améliorant la viabilité cellulaire dans les cellules gliales humaines à des concentrations 10 à 20 fois moindre que la concentration toxique 50% [121].
- Toujours in vitro, Tran et al. ont pu montrer que l'azithromycine inhibait la réplication du virus de la grippe H1N1 si celle-ci est présente avant infection. Il semblerait que l'azithromycine bloque l'internalisation du virus dans la cellule hôte en phase précoce de l'infection [122].

ii) Études montrant une activité anti-SARS-CoV-2 de l'azithromycine chez l'homme

- Gautret et al. suggèrent, dans une étude observationnelle, un **effet synergique entre l'azithromycine et l'hydroxychloroquine qui permettait de négativer à J6 la charge virale** mesurée par RT-PCR chez 100% des patients ayant reçu la bithérapie (n=6) contre 57% ayant

reçu l'hydroxychloroquine seule (n=14) et seulement 12% pour ceux ne recevant que des soins standards (n=16). Ces différences étaient significatives (p=0.001) [123].

L'équipe marseillaise a continué son étude observationnelle en incluant 1061 patients qui ont reçu de manière précoce de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. La **majorité des patients ainsi traités ont eu une forme modérée de la maladie** pour 95% d'entre eux. Seulement 0.9% des patients ont été transférés en soins intensifs et seulement 0.9% des patients sont décédés [124].

- Lagier et al. rapportent rétrospectivement la prise en charge clinique de 3737 patients Sars-Cov-2 positifs, dont 3119 (83,5%) traités par hydroxychloroquine-azithromycine (200mg de hydroxychloroquine par voie orale, trois fois par jour pendant dix jours et 500 mg d'azithromycine par voie orale au jour 1 suivis de 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants, respectivement) pendant au moins trois jours et 618 (16,5%) patients traités avec des soins standards. **L'association Hydroxychloroquine-Azithromycine était associée significativement avec une diminution du risque de transfert en soins intensifs, du risque de passer plus de 10 jours hospitalisés, ainsi qu'une clairance virale plus rapide [125].**

Il est à noter que ces résultats sur l'effet de l'association azithromycine et hydroxychloroquine ne seraient pas retrouvés dans trois études ayant inclus de nombreux patients requérant de l'oxygène [126–128].

Cette thérapeutique doit donc être utilisée de façon précoce dans l'histoire de la maladie.

L'azithromycine offre une couverture supplémentaire des pathogènes bactériens des voies respiratoires supérieures qui pourraient potentiellement jouer un rôle dans une infection concomitante ou secondaire.

Ainsi, cet agent peut servir de **filet de sécurité pour les patients atteints de Covid-19 contre l'échec clinique de la composante bactérienne de la pneumonie acquise dans la communauté [129,130].**

III) La vaccination :

1) Généralités :

Un nouveau type de vaccin :

Bien que les premières études sur la technologie des vaccins à ARN messager datent de plusieurs années, peu d'essais ont été réalisés sur l'Homme en pratique.

Les 4 principaux essais de vaccins à ARNm ont concerné le vaccin à ARNm contre le CMV, contre le Zika , contre la grippe et contre la rage (131 – 134).

Ces essais n'ont inclus que quelques centaines de patients au total **et la technologie à ARN messager n'a jamais été employée sur des populations entières comme c'est le cas aujourd'hui.**

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est conditionnelle : en effet, elle n'a pu être délivrée de manière anticipée **devant le caractère urgent et devant l'absence de traitements reconnus comme étant efficaces contre le SARS-CoV-2 (135).**

Il est important de considérer ce point légal dans la délivrance de l'AMM conditionnelle d'urgence :

=> Si un traitement est reconnu comme efficace dans le traitement du Covid-19, l'AMM conditionnelle d'urgence disparaît et les vaccins actuels doivent être retirés du marché.

Délivrer une AMM conditionnelle d'urgence signifie que les essais cliniques sont encore en cours : nous sommes donc encore actuellement dans la **Phase 3 des essais cliniques**, c'est à dire la phase visant à vérifier l'efficacité et la sûreté du vaccin.

Ils ne seront terminés qu'en **mai 2023** pour le vaccin Comirnaty de Pfizer (136) et en **octobre 2022** pour le vaccin Moderna (137).

2) Quelle est l'efficacité des vaccins ?

2.a) En théorie :

Dans son essai initial le laboratoire Pfizer a annoncé une efficacité de 95% de son vaccin COMIRNATY sur le SARS-CoV-2 (138).

Distinction efficacité relative et efficacité absolue :

Exemple :

- Prenons le cas de grippe saisonnière.

Disons qu'en 2021 ce risque pour un patient est de 2%

Le risque absolu, c'est-à-dire le risque quoi qu'il arrive, de contracter la grippe = 2%

Si après vaccination, le patient tombe deux fois moins malade, alors :

Le risque absolu de contracter la grippe est de 1%

Donc le vaccin lui a permis de diminuer son risque absolu de 2/100 à 1/100 :

L'efficacité absolue du vaccin est donc $\text{risque absolu avant vaccin} - \text{risque absolu après vaccin} = 2/100 - 1/100 = 1/100 = 1\%$

L'efficacité relative compare la situation avant vaccin et la situation après vaccin :

Le patient est passé d'un risque de tomber malade de 2% à 1%, il a donc 2 fois moins de chance de tomber malade.

Son risque relatif de contracter la grippe est de : $(2/100) / (1/100) = 50\%$

Exemple illustré ci-dessous :

Prenons **100 personnes** dans le groupe placebo

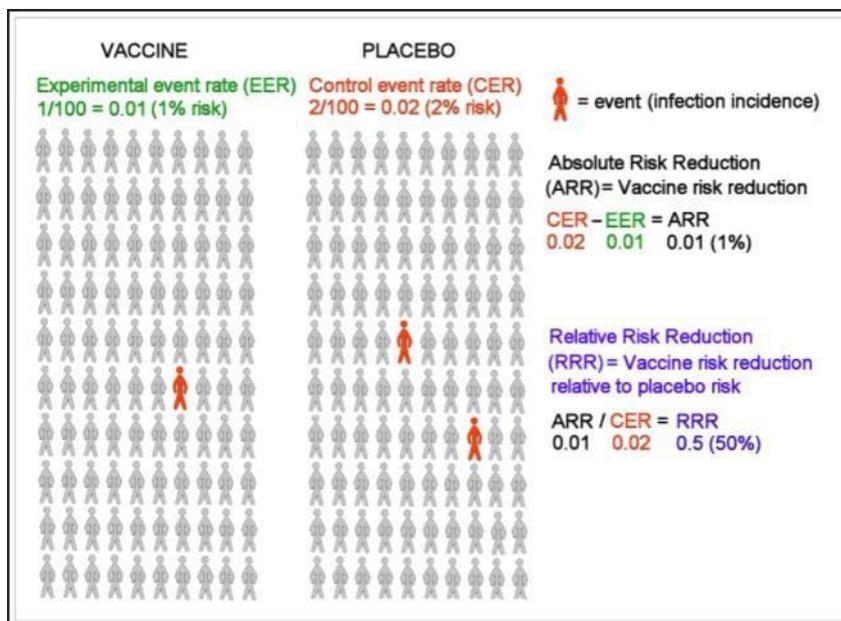
et **100 personnes** dans le groupe vacciné

Supposons que 2 personnes 🧑🏻🧑🏻 attrapent le virus dans le groupe placebo

et qu'1 personne 🧑🏻 attrape le virus dans le groupe vacciné.

Si l'on compare les groupes, la **REDUCTION** du **RISQUE RELATIF** est de **50%** : 50% de chance en moins d'être malade si on est dans le groupe vacciné (1% est la moitié de 2%).

Cependant au niveau de l'individu, la **REDUCTION** du **RISQUE ABSOLU** n'est plus que de **1%** : entre le groupe vacciné et le groupe placebo on a 1% de réduction (de 2% sans vaccin à 1% avec vaccin) !



Les essais cliniques de Pfizer (138) et Moderna (139) ont montré ceci :

2.a.i) Vaccin COMIRNATY de Pfizer (138) :

45 548 patients : 21 720 reçoivent le vaccin et 21 728 reçoivent le placebo
A J7 après la seconde dose on compare les PCR + au Covid-19 associées à des symptômes :
162 dans le groupe placebo et 8 dans le groupe vacciné.

Risque absolu de Covid-19 chez les vaccinés :

$8 / 21\ 720 = 0.000368 = 0.0368\%$ de chance d'être Covid +
 $162 / 21\ 728 = 0.00745 = 0.745\%$ de chance d'être Covid +

Différence de risque absolue = $0.745 - 0.0368 = 0.71\%$

Différence de risque relative = $(0.745 - 0.0368) / 0.745 = 0.95 = 95\%$

2.a.ii) Vaccin SPIKEVAX de Moderna (139) :

30 420 patients : 15 210 reçoivent le vaccin et 15 210 reçoivent le placebo
A J7 après la seconde dose on compare les PCR + au Covid-19 associées à des symptômes :
185 dans le groupe placebo et 11 dans le groupe vaccin.

Risque absolu de Covid-19 chez les vaccinés :

$11 / 15\ 210 = 0.0007 = 0.07\%$ de chance d'être Covid +

$185 / 15\ 210 = 0.0121 = 1.21\%$ de chance d'être Covid +

Différence de risque absolue = $1.21 - 0.07 = 1.14\%$

Différence de risque relative = $(1.21 - 0.07) / 1.21 = 0.94 = 94\%$

Les essais cliniques de Pfizer et Moderna ont montré une efficacité RELATIVE de respectivement 95% et 94% mais une différence d'efficacité absolue de 0.71% et 1.14%...

c) En pratique :

Voir pages 31 – 37.

3) La vaccination empêche-t-elle de transmettre le virus à ses proches ?

=> Non.

La Transmission de virus dépend du niveau de contagiosité :

la contagiosité repose directement sur la quantité du virus présent dans l'organisme (appelée « charge virale »).

Exemples de citations et chiffres officiels :

- Suisse :

L'office fédéral de la santé publique de Suisse est clair :

" Les personnes vaccinées sont aussi contagieuses que celles qui n'ont pas reçu d'injection contre le Covid ", (140), en se basant sur une étude du centre de contrôle des maladies américain (Center for Disease Control, CDC) (141).

- Etats-Unis :

Pour réduire le risque d'être infecté et de transmettre le Covid-19 à d'autres personnes, le **CDC recommande aux personnes entièrement vaccinées de se comporter exactement comme une personne non vaccinée [142]].**

La directrice du CDC américain le Dr Rochelle Walinsky le réprecise bien dans une interview sur CNN en date du 6 août 2021 : "les vaccins ne peuvent plus empêcher les vaccinés de contaminer depuis l'émergence du variant delta, [...] même en étant asymptomatique, et nous leur recommandons de porter un masque." (143)

- Ecosse :

Les dernières données brutes du site de l'agence de santé publique écossaise (Public Health Scotland) (144) :

Nombre de cas positifs au Covid-19 par semaine et selon le statut vaccinal (non vacciné, une dose, deux doses), du 7 août au 3 septembre 2021 :

COVID-19 cases by vaccination status

Table 15: Number of COVID-19 positive cases by week and vaccination status, 07 August 2021 to 03 September 2021

| Week/Vaccination Status | Unvaccinated | | | 1 Dose | | | 2 Doses | | |
|-------------------------------|--------------|------------------------|---------|--------------|------------------------|---------|--------------|------------------------|---------|
| | No. of Cases | Eligible or Vaccinated | % Cases | No. of Cases | Eligible or Vaccinated | % Cases | No. of Cases | Eligible or Vaccinated | % Cases |
| 07 August to 13 August 2021 | 3,788 | 1,059,424 | 0.36% | 2,114 | 802,201 | 0.26% | 3,490 | 3,167,986 | 0.11% |
| 14 August to 20 August 2021 | 7,401 | 1,045,305 | 0.71% | 5,683 | 690,938 | 0.82% | 6,929 | 3,293,368 | 0.21% |
| 21 August to 27 August 2021 | 15,647 | 1,032,586 | 1.52% | 7,715 | 578,941 | 1.33% | 14,519 | 3,418,084 | 0.42% |
| 28 August to 3 September 2021 | 20,744 | 1,005,572 | 2.06% | 5,508 | 495,989 | 1.11% | 16,810 | 3,528,050 | 0.48% |

Au total :

- Nombre de cas positifs au Covid-19 chez les non vaccinés : $3\,788 + 7\,401 + 15\,647 + 20\,744 = 47\,580$.

- Nombre de cas positifs au Covid-19 chez les vaccinés 1 dose : $2\,114 + 5\,683 + 7\,715 + 5\,508 = 21\,020$.

- Nombre de cas positifs au Covid-19 chez les vaccinés 2 doses : $3\,490 + 6\,929 + 14\,519 + 16\,810 = 41\,748$.

Soit : parmi les cas positifs au Covid-19 en Ecosse entre le 7 août et le 3 septembre $21020 + 41748 / (21\,020 + 41\,748 + 47\,580) = 62\,768 / 110\,348 = 56.9\%$

=> 56,9% des nouveaux contaminés au Covid-19 sont vaccinés.

- France :

Ainsi, sur le **site internet du Gouvernement français**, accessible à la date du 25 juillet 2021 et mis à jour le 3 août 2021, on peut lire :

«En l'état des connaissances, les vaccins aujourd'hui disponibles ou en cours de développement réduisent la sévérité des symptômes, mais la réduction de la contagiosité est incertaine. Les gestes barrières, dont le port du masque, restent nécessaires après la vaccination ».(145)

En outre, dans un arrêt en date du 1er avril 2021, le **Conseil d'Etat** a jugé que :

« Bien que la vaccination assure une protection efficace, le juge des référés relève que les personnes vaccinées peuvent être porteuses du virus et contribuer à sa diffusion dans des proportions qui ne sont aujourd'hui pas connues. La levée des restrictions de déplacement pourrait dès lors aggraver le risque de contamination, notamment pour les personnes vulnérables qui sont majoritairement non vaccinées » (Décision n°450956 CE 1er avril 2021).

Aussi, une étude, sous forme de Preprint de l'Université de Princetown, a montré que les personnes entièrement vaccinées qui attrapent des variantes de COVID-19 peuvent transmettre le virus (146).

4) La vaccination empêche-t-elle les formes graves de la maladie?

- ❓ **Non, elle n'empêche pas de contracter une forme grave, ni de mourir.**
- **Mais la vaccination réduit la part de formes graves sur l'ensemble des cas.**

Exemples :

La Grande-Bretagne, avec notamment l'Angleterre et l'Ecosse fournissent des données brutes chiffrées hebdomadaires et transparentes.

Israël fournit seulement une partie de ses données brutes chiffrées.

La France ne donne aucune donnée brute chiffrée.

4.a) En Angleterre :

Selon les données brutes officielles provenant du site de l'Agence de santé Publique d'Angleterre (Public Health England, dans son technical briefing hebdomadaire numéro 19), il est recensé que : (27)

Sur les patients décédés entre le 01 février 2021 et 19 juillet 2021 (460 patients) : Environ 2/3 avaient reçu au moins une dose de vaccin (63%)

Environ la moitié étaient double vaccinés (49%)

Environ 1/3 seulement étaient non vaccinés (36%)

NB : cela peut-il s'expliquer par le nombre plus élevé de personnes vaccinées dans le pays comparativement au nombre de personnes non vaccinées ?

Non : selon les chiffres présents sur la méta-base de données «Our World in Data » il y avait en Angleterre au 1er mai 2021 un taux de vaccinés au moins une dose autour de 50%.

4.b) En Ecosse :

Selon les données brutes officielles provenant du site de l'Agence de santé Publique d'Ecosse.

(Public Health Scotland COVID-19 Statistical Report As at 16 August 2021) (149) et

(Public Health Scotland COVID-19 Statistical Report As at 06 September 2021) (150)

i) Concernant les hospitalisations pour Covid-19 :

Prenons la population la plus à risque de forme grave de Covid, celle des patients de plus de 60 ans :

Ce tableau répertorie les **hospitalisations pour Covid-19**, chez les **patients de plus de 60 ans, entre le 7 août et le 3 septembre 2021**, selon leur statut vaccinal : **non vacciné, vaccinée une dose, ou vacciné deux doses.**

| Table 16: Number of COVID-19 related acute hospital admissions by week and vaccination status, 07 August 2021 to 03 September 2021. | | | | | | | | | |
|---|-------------------|------------------------|--------------|-------------------|------------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|
| Week/Vaccination Status | Unvaccinated | | | 1 Dose | | | 2 Doses | | |
| | No. of Admissions | Eligible or Vaccinated | % Admissions | No. of Admissions | Eligible or Vaccinated | % Admissions | No. of Cases | Eligible or Vaccinated | % Admissions |
| 60 years and over | | | | | | | | | |
| 07 August to 13 August 2021 | 23 | 64,467 | 0.036% | 3 | 19,768 | 0.015% | 103 | 1,391,632 | 0.007% |
| 14 August to 20 August 2021 | 15 | 64,188 | 0.023% | 2 | 18,907 | 0.011% | 101 | 1,392,772 | 0.007% |
| 21 August to 27 August 2021 | 21 | 63,914 | 0.033% | 7 | 18,364 | 0.038% | 173 | 1,393,589 | 0.012% |
| 28 August to 3 September 2021 | 36 | 63,674 | 0.057% | 7 | 17,796 | 0.039% | 299 | 1,394,397 | 0.021% |

Nombre de patients non vaccinés hospitalisés : 95 patients (23 + 15 + 21 + 36)

Nombre de patients vaccinés une dose hospitalisés : 19 patients (3 + 2 + 7 + 7)

Nombre de patients vaccinés deux doses hospitalisés : 676 patients (103 + 101 + 173 + 299)

Au total :

Pourcentage de patients vaccinés une ou deux doses, hospitalisés pour Covid-19 = (19 + 676) / (95 + 19 + 676) = 86.3%

- **Le pourcentage de patients de plus de 60 ans, vaccinés une dose ou deux doses, hospitalisés pour Covid-19 entre le 7 août et le 3 septembre 2021 est de 86.3%**

ii) Concernant les décès liés au Covid-19 :

Toujours en se fiant aux **données brutes écossaises**, en comparant les tableaux 17 de (149) puis de (150) on retrouve :

Entre le 5 et le 26 août 2021, un nombre de décès liés au Covid-19 , tous âges compris :

Nombre de patients non vaccinés décédés : 25 patients

Nombre de patients vaccinés une dose décédés : 6 patients

Nombre de patients vaccinés deux doses décédés : 92 patients

Au total :

Pourcentage de patients vaccinés une ou deux doses décédés de Covid = (92 + 6) / (92 + 6 + 25) = 79.7%

- **Le pourcentage de patients, vaccinés une dose ou deux doses, décédés de Covid-19 entre le 5 et le 26 août est de 79.7%**

4.c) [En Israël :](#)

Selon les données brutes officielles provenant du site du Ministère de la Santé Israélien (150), reprises dans cet article de Science (151) :

A la date du 15 août 2021 :

Sur les 514 patients hospitalisés pour Covid sévère ou critique : 59% étaient double vaccinés.

4.d) [En France :](#)

En France contrairement à l'Angleterre et à Israël, **les données brutes ne sont pas disponibles.** Seules des données colligées le sont.

Selon une étude réalisée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) entre le 31 mai et le 11 juillet 2021 commanditée par le Ministère des solidarités et de la Santé (152), il est écrit que :

Les principales conclusions de cette étude sont les suivantes.

- Les non-vaccinés représentent près de 85 % des entrées hospitalières, que ce soit en hospitalisation conventionnelle ou en soins critiques.
- Les patients complètement vaccinés comptent pour environ 7 % des admissions, une proportion cinq fois plus faible que celle observée en population générale (35 % en moyenne durant la période d'étude).
- À tout âge, la part de patients vaccinés entrant à l'hôpital est nettement inférieure à celle qu'ils représentent dans l'ensemble de la population.
- La part des patients présentant la mutation L452R apparaît un peu plus élevée parmi les admissions en soins critiques que parmi les entrées en hospitalisation conventionnelle et parmi le nombre des tests positifs (20 % contre 15%), suggérant que le variant delta génère une proportion un peu plus élevée de cas graves.
- La remontée récente des entrées hospitalières est portée par les personnes non-vaccinées.

Comment la DREES obtient-elle ces données?

Elle fait un calcul d'appariement de 3 bases de donnée :

bases de donnée SIVIC (hospitalisations et décès chez les malades hospitalisés de la Covid-19), SIDEP (résultats des test Covid-19), et VACSI (personnes vaccinées Covid).

1) Sur la base de données SIVIC :

Tableau 1 : tests RT-PCR positifs (dont mutation L452R), entrées en hospitalisation conventionnelle, en soins critiques (dont mutation L452R) et décès selon le statut vaccinal

| Statut vaccinal | Tests RT-PCR | | Admissions et décès hospitaliers | | | | | | | |
|--|------------------|---------------|----------------------------------|-----------------|------------|----------------------|-----------------|------------|---------------------|-----------------|
| | RT-PCR positives | dont L452R | Ensemble | | | dont RT-PCR positive | | | dont mutation L452R | |
| | | | Hospit. conv. | Soins critiques | Décès | Hospit. conv. | Soins critiques | Décès | Hospit. conv. | Soins critiques |
| Effectifs (en nombre de tests ou de patients) | | | | | | | | | | |
| Non-vaccinés | 115 315 | 12 543 | 5 654 | 1 441 | 720 | 3 968 | 1 047 | 502 | 181 | 73 |
| Primo dose récente | 3 668 | 565 | 121 | 33 | 0 | 97 | 25 | 0 | 5 | 0 |
| Primo dose efficace | 10 985 | 2 111 | 479 | 107 | 103 | 395 | 83 | 86 | 18 | 6 |
| Vaccination complète | 7 577 | 1 288 | 504 | 115 | 103 | 364 | 83 | 77 | 20 | 2 |
| Ensemble | 137 545 | 16 507 | 6 758 | 1 696 | 926 | 4 824 | 1 238 | 665 | 224 | 81 |
| Proportions (en %) | | | | | | | | | | |
| Non-vaccinés | 84 | 76 | 84 | 85 | 78 | 82 | 85 | 75 | 81 | 90 |
| Primo dose récente | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Primo dose efficace | 8 | 13 | 7 | 6 | 11 | 8 | 7 | 13 | 8 | 7 |
| Vaccination complète | 6 | 8 | 7 | 7 | 11 | 8 | 7 | 12 | 9 | 2 |
| Ensemble | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Source : appariements Sidep-Vacsi et Sivic-Sidep-Vacsi, calculs Drees.

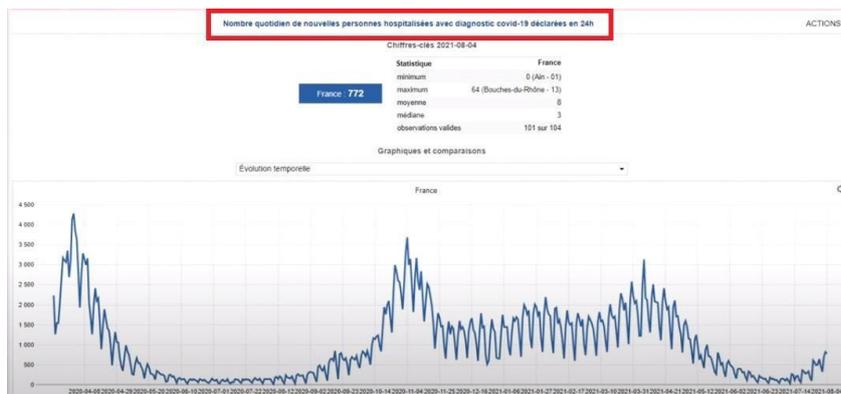
Données extraites le 20 juillet 2021, admissions ou décès survenus entre le 31 mai et le 11 juillet 2021. Champ : France, tous âges, personnes ayant fait au moins un test RT-PCR moins de 21 jours avant et au plus 21 jours après l'admission à l'hôpital. Pour la mutation L452R, parmi les personnes précédentes, celles pour lesquelles le criblage consécutif à la RT-PCR est positif pour la mutations L452R sont comptées.

=> Sur la période du 31 mai au 11 juillet, en France, et selon ces chiffres on retrouve donc :

- 1.a) 6 758 patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle, 84% de non vaccinés.
- 1.b) **1 696 patients hospitalisés en soins critiques, 85% de non vaccinés. C'est de là que vient le chiffre avancé par le gouvernement français.**
- 1.c) 926 décès, 78% de non vaccinés.

=> A première vue les données françaises semblent surprenamment différentes des données anglaises, écossaises et israéliennes :

2) On va ensuite sur la base de données Géodes (153) qui donne le nombre d'hospitalisations et de décès hospitaliers quotidien en France :
On regarde la période allant du 11 mai au 31 juillet 2021 :



Après téléchargement des données :

drees.xlsx - LibreOffice Calc

Fichier Édition Affichage Insertion Format Styles Feuille Données Outils Fenêtre Aide

Calibri 11 pt G I S A

P157 $f_x \Sigma =$

| | A | B | C | D | E | F | G |
|-----|---------------------|------|------|------|---|---|---|
| 133 | 2021-07-23 | 261 | 69 | 26 | | | |
| 134 | 2021-07-24 | 147 | 35 | 22 | | | |
| 135 | 2021-07-25 | 76 | 16 | 6 | | | |
| 136 | 2021-07-26 | 472 | 135 | 45 | | | |
| 137 | 2021-07-27 | 436 | 121 | 28 | | | |
| 138 | 2021-07-28 | 399 | 91 | 40 | | | |
| 139 | 2021-07-29 | 410 | 91 | 29 | | | |
| 140 | 2021-07-30 | 475 | 165 | 60 | | | |
| 141 | 2021-07-31 | 376 | 91 | 43 | | | |
| 142 | 2021-08-01 | 243 | 69 | 18 | | | |
| 143 | 31 mai - 11 juillet | 6876 | 2084 | 1880 | | | |
| 144 | | | | | | | |

Au total : entre le 11 mai et 31 juillet on retrouve :

6876 patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle

2084 patients hospitalisés en soins critiques

1880 décès.

Tableau 1 : tests RT-PCR positifs (dont mutation L452R), entrées en hospitalisation conventionnelle, en soins critiques (dont mutation L452R) et décès selon le statut vaccinal

| Statut vaccinal | Tests RT-PCR | | Admissions et décès hospitaliers | | | | | | | |
|--|------------------|------------|----------------------------------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|-------|---------------------|-----------------|
| | RT-PCR positives | dont L452R | Ensemble | | | dont RT-PCR positive | | | dont mutation L452R | |
| | | | Hospit. conv. | Soins critiques | Décès | Hospit. conv. | Soins critiques | Décès | Hospit. conv. | Soins critiques |
| Effectifs (en nombre de tests ou de patients) | | | | | | | | | | |
| Non-vaccinés | 115 315 | 12 543 | 5 654 | 1 441 | 720 | 3 968 | 1 047 | 502 | 181 | 73 |
| Primo dose récente | 3 668 | 565 | 121 | 33 | 0 | 97 | 25 | 0 | 5 | 0 |
| Primo dose efficace | 10 985 | 2 111 | 479 | 107 | 103 | 395 | 83 | 86 | 18 | 6 |
| Vaccination complète | 7 577 | 1 288 | 504 | 115 | 103 | 364 | 83 | 77 | 20 | 2 |
| Ensemble | 137 545 | 16 507 | 6 758 | 1 696 | 926 | 4 824 | 1 238 | 665 | 224 | 81 |
| | | | SIVIC 6 876 | 2 084 | 1 880 | | | | | |
| | | | il manque 118 | 388 | 954 | | | | | |
| | | | 5% | 15% | 51% | | | | | |

Au total : il manque des données.

- ⇒ 954 décès, c'est à dire plus de la moitié sur la période du 31 mai au 11 juillet 2021, n'ont pas été répertoriés dans l'étude du gouvernement.
- ⇒ A ce jour nous n'avons pas eu de réponse de la DREES à notre courrier concernant la demande d'éclaircissement sur cette anomalie dans le détail des données.

Pour plus d'explications sur le calcul précis des données, le statisticien Pierre Chaillot revient en détail sur ces éléments dans cette vidéo (154).

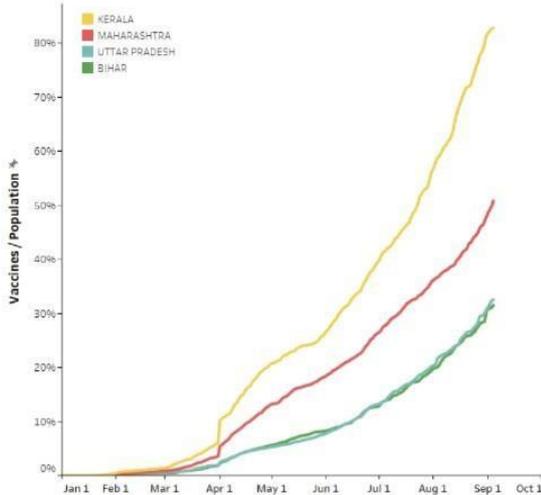
4.e) Une comparaison de la mortalité en vie réelle :

Exemples :

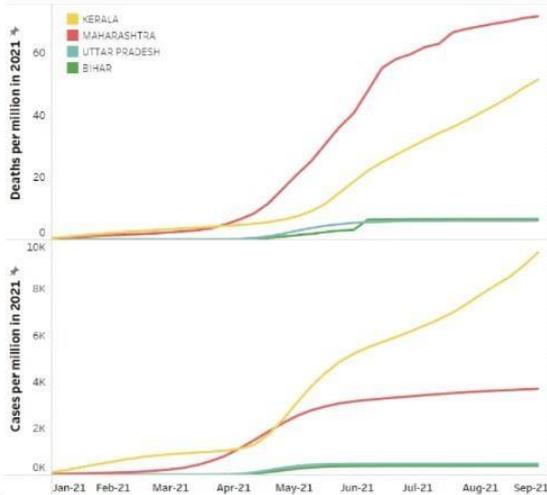
4.e.i) En Inde :

- Avril 2021 : début de la vaccination en inde
- Mai 2021 : tendance nette à la mortalité et aux contaminations dans les états fortement vaccinés comparativement aux états moins vaccinés (et recourant à l'Ivermectine).

COVID-19 Vaccination

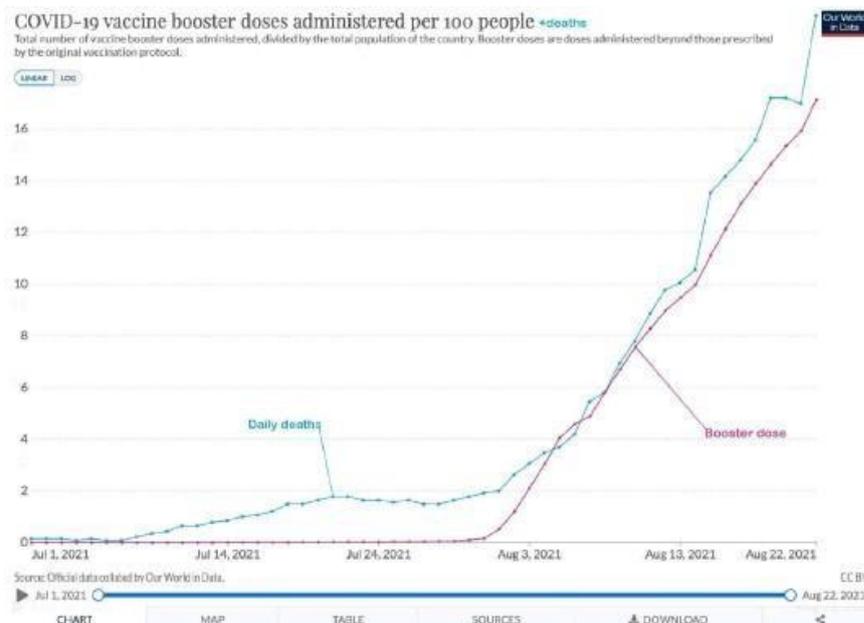


COVID-19 Results



4.e.ii) En Israël :

⇒ On constate une augmentation de la mortalité suite à l'administration de la 3eme dose (booster dose) (1')



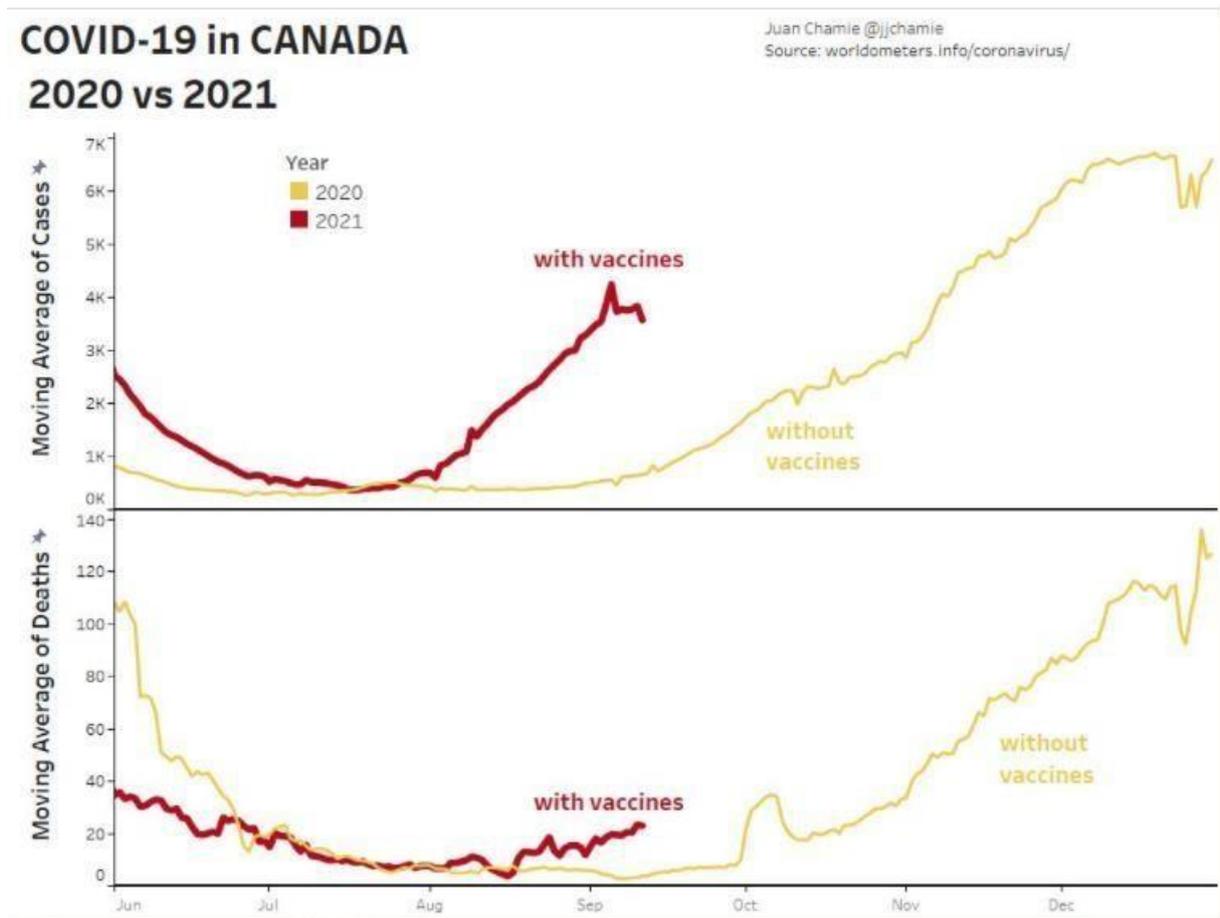
4.e.iii) Comparaison des taux de mortalité / vaccination entre l'Inde et Israël :

| Country | Population (M) | Vaccination rate | Covid deaths per million |
|---------|----------------|------------------|--------------------------|
| India | 1395 | 9.5% | 0.25 |
| Israel | 8.7 | 80% | 2.9 |

Constat au 24 août 2021 :

- ⇒ Israël est très fortement vacciné (80%) comparée à l'Inde (9,5%) :
- ⇒ Israël a 11,6 fois plus de morts du Covid par million d'habitant que l'Inde, très faiblement vaccinée et utilisant massivement l'Ivermectine.

4.e.iv) Le Canada :



Constat :

- Le Canada est vacciné à plus de 70% en août 2021.
- Tendence nette à l'augmentation des cas et de la mortalité à partir d'août 2021 comparativement à l'année 2020.

5) Quels sont les effets indésirables de la vaccination ?

Les effets indésirables de la vaccination sont connus par leur signalement à la pharmacovigilance, qui est réalisé par les médecins ou par les patients.

On estime que seuls 1 à 10% des effets indésirables post vaccinaux sont reportés à la pharmacovigilance (2')

5.a) A moyen (2-5 ans) et long terme (> 5 ans) ?

Personne ne peut le dire, la vaccination étant toujours en phase III.

A titre d'exemple, de nombreuses pathologies auto-immunes pouvant être induites par une vaccination, comme le diabète, ne surviennent en général que plus de 3 ans après l'injection (155).

Le retour d'expérience nous manque. En d'autres termes, seul le temps nous le dira.

5.b) A court terme ?

5.b.i) Exemple du vaccin Pfizer en France (156) : du 27 décembre 2020 au 01 juillet 2021

- Nombre d'effets indésirables :

Sur 26 millions de doses, environ 31 500 effets indésirables remontés (soit 0,12 % d'effets indésirables rescencés) **dont 27% c'est à dire 9000 sont considérés comme graves : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation, médicalement significatif, etc...**

Ce risque augmente avec l'âge.

En d'autres termes, il est remonté à la pharmacovigilance qu'en France :

=> environ 1 injection du vaccin Pfizer sur 3000 est suspectée de provoquer un effet indésirable grave.

- En % des effets graves :

- Hématologiques 21% des effets graves, dont thrombose veineuse profonde à 9,6%, AVC à 7,8%, Embolie pulmonaire à 5,1%
- Cardiaques 12,4%, dont trouble du rythme 8.6%
- Décès toute cause 8.8% (761 patients)
- Neurologiques 4.6%, dont paralysie

faciale 2,7% En d'autres termes et selon ces

chiffres :

Vacciner, avec seulement une dose, toute la population française soit 67 millions de gens, reviendrait à causer $0.03 * 67\ 000\ 000 = 22\ 333$ effets indésirables graves.

5.b.ii) Exemple du vaccin Pfizer en Europe (157), entre décembre 2020 et juin 2021

| Pfizer | | | | |
|--------------------------|------------------------|------------------|---------------------|----------------|
| Cause par système | Nombre de décès | Séquelles | Not resolved | Unknown |
| Blood & Lymphatic | 107 | 164 | 5897 | 2430 |
| Cardiac | 1271 | 333 | 3035 | 3226 |
| Congénital/Genetics | 12 | 5 | 50 | 38 |
| Ears & labyrinth | 7 | 152 | 3080 | 1320 |
| Endocrine | 2 | 9 | 135 | 105 |
| Eyes | 20 | 183 | 2907 | 2138 |
| Gastro intestinal | 403 | 646 | 12328 | 8376 |
| General | 2643 | 1368 | 40501 | 29831 |
| Hépto biliary | 38 | 18 | 142 | 187 |
| Immune system | 45 | 102 | 695 | 1694 |
| Infections | 886 | 271 | 4915 | 6730 |
| Procédural | 130 | 65 | 934 | 5196 |
| Biological | 304 | 168 | 3233 | 4528 |
| Metabolism | 164 | 64 | 1095 | 1357 |
| Musculoskeletal | 107 | 1762 | 22905 | 11960 |
| Neoplasm | 30 | 7 | 135 | 206 |
| Nervous system | 958 | 1695 | 28397 | 17921 |
| Pregnancy | 18 | 48 | 76 | 202 |
| Psychiatric | 119 | 155 | 155 | 3132 |
| Renal / Urinary | 137 | 37 | 502 | 627 |
| Reproductive | 2 | 93 | 2598 | 1644 |
| Respiratory | 1057 | 443 | 6298 | 6226 |
| Skin | 81 | 289 | 7832 | 6140 |
| Vascular | 361 | 272 | 6925 | 3763 |
| Total | 8902 | 8349 | 154770 | 118977 |

- Nombre de décès :

Environ 9000 décès dont environ 15% liés à une mort subite, 4% liés à une infection Covid-19, arrêt cardiaque (3%), dyspnée (3%), fièvre (2.5%), infarctus du myocarde (1,7%)

- Risques d'hospitalisation si effet indésirable grave :

Environ 30% dans la classe d'âge 12-17 ans et 35% chez les plus de 85 ans.

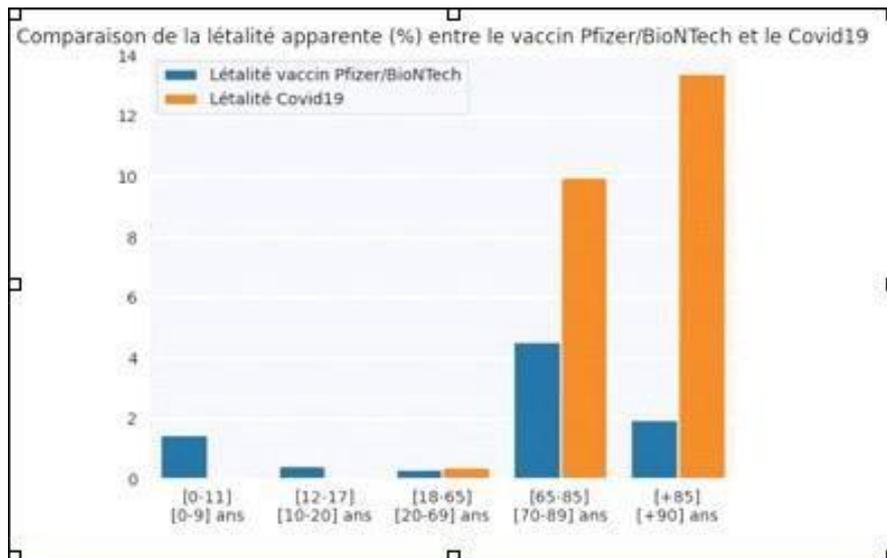
- Cas particuliers des 12-17 ans :

si survenue d'un effet indésirable : 75% de risque que ce soit un effet indésirable grave, dont le décès.

Létalité suspectée du vaccin Pfizer (157) / Covid-19 (158)

Ici on compare dans chaque tranche d'âge

- la mortalité moyenne suspectée liée à la vaccination Pfizer en Europe, en bleu, source fichier Eudra vigilance (157)
- la mortalité moyenne liée à la Covid-19 en France, en orange, source Base de données Coverage-DB basée sur les chiffres d'our world in data (158)



- Létalité environ 7.5 fois plus forte pour le Covid 19 chez les + de 85 ans, que pour le vaccin Pfizer,
- Létalité environ 2 fois plus forte pour le Covid 19 chez les 65-85 ans, que pour le vaccin Pfizer,
- **Létalité environ équivalente entre le Covid 19 et le vaccin chez les 18-65 ans,**
- **Létalité du vaccin environ 200 fois plus forte que le COVID chez les moins de 20 ans.**

2 limitations à ce constat :

- 1) La mortalité Covid-19 ne tient pas compte de l'utilisation de la prescription de traitements préventifs et précoces car elles ne sont pas employées en France.
- 2) La mortalité vaccinale supposée est probablement plus élevée que celle rapportée par la pharmacovigilance :

en effet comme vu plus tôt **on estime que seuls 1 à 10% des effets indésirables post vaccinaux sont reportés à la pharmacovigilance.**

Les chiffres réels de la létalité vaccinale sont donc potentiellement 10 à 100 fois plus élevés.

=> De ces chiffres, il paraît donc plus qu'évident que la vaccination des moins de 20 ans présente un risque beaucoup plus important que le risque de décès par COVID.

=> Pour les 18 à 65 ans, le risque apparent est à peu près équivalent.

il convient donc à chacun de faire son choix en fonction de son état de santé et son hygiène de vie (co-morbidités ou non, etc...), tout en gardant à l'esprit que la mortalité vaccinale est mal répertoriée et que le risque de la vaccination est vraisemblablement plus élevé qu'il n'y paraît.

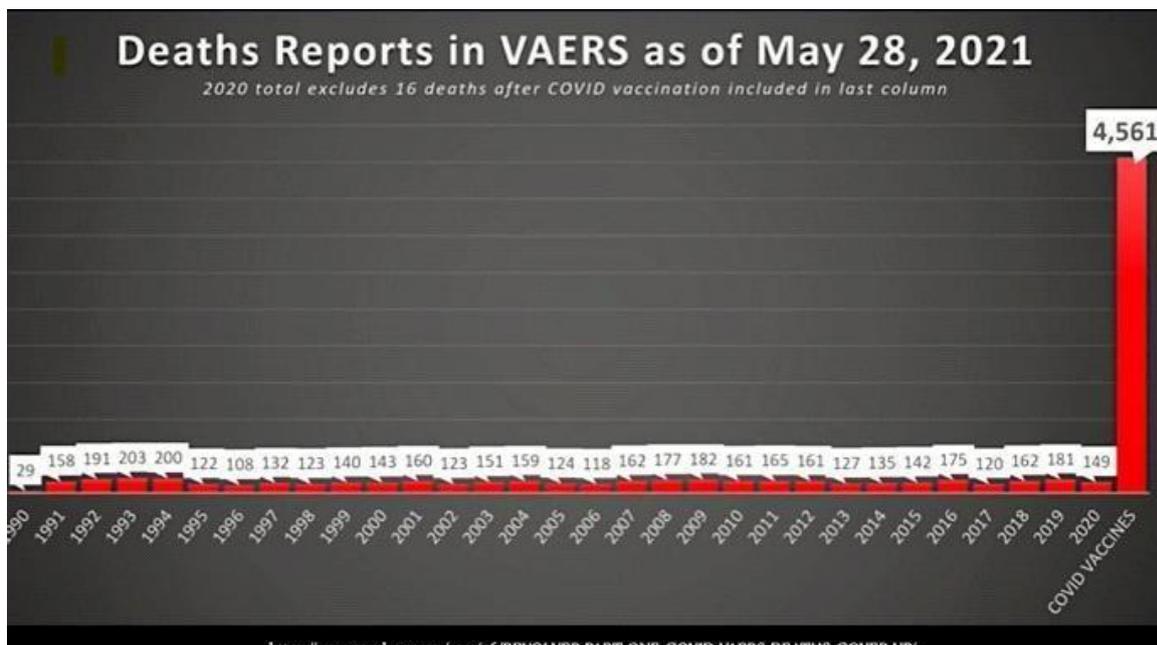
5.b.iii) Exemple des 4 principaux vaccins (Pfizer, Moderna, Astrazeneca, Jansen) aux Etats-Unis entre janvier et juillet 2021 (159) :

1) Nombre de décès reportés :

=> 5546 personnes

- 28% dans les 3 jours post vaccination
- 40% dans les 7 jours post vaccination
- 67% de décès dans les 21 jours post vaccination

- En 6 mois : autant de décès que le nombre de décès imputables aux vaccins antigrippaux en 30 ans aux Etats-Unis (1990-2020) (34)



NB : en 1976 lors de la grippe porcine aux Etats-Unis : interruption de la vaccination après la survenue de seulement 25 décès liées à la vaccination (35)

2) Nombre d'infections Covid reportées :

=> 3%

3) Nombre de problèmes graves liés à la grossesse (fausses-couches, morts-nés, prématurité, anomalies fœtales, etc... ; 2436 femmes enceintes dans le rapport) :

=> 879 cas/2436 soit 36% !

- 28% dans les 3 jours post vaccination
- 40% dans les 7 jours post vaccination
- 65% de décès dans les 21 jours post vaccination

4) Myocardites / Péricardites :

=> 1861 cas, dont 19 décès.

Age moyen : 33 ans.

- 60% dans les 3 jours

5) Hémorragies :

=> 1008 cas.

- 80% dans les 21 jours.

5.b.iv) Exemple des 4 principaux vaccins (Pfizer, Moderna, Astrazeneca, Jansen) en Europe entre janvier et juillet 2021 :

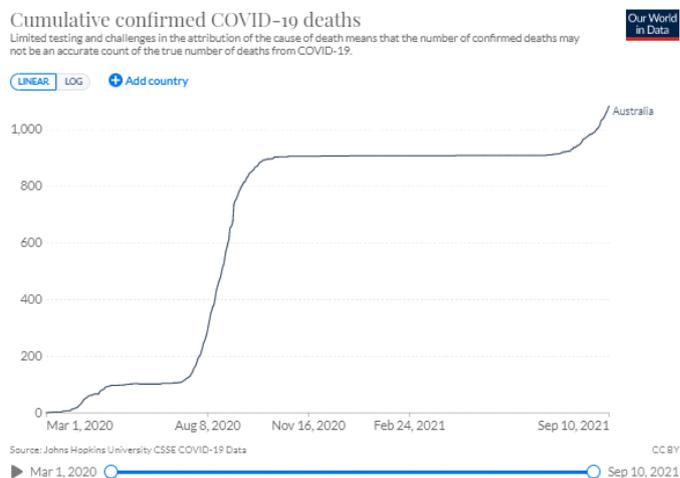
| Résumé | Total décès | Total séquelles |
|------------------------|--------------|-----------------|
| Pfizer | 8902 | 8349 |
| Astra Zeneca | 4176 | 13207 |
| Moderna | 5042 | 734 |
| Janssen | 621 | 86 |
| Total 4 vaccins | 18741 | 22376 |

5.b.v) L'exemple de l'Australie :

- Début de la vaccination en Australie : 21 février 2021 (160)

- Nombre de morts liés au Covid-19 depuis le début de la vaccination : (161)

Au 22 février 2021, l'Australie comptait 909 décès attribués à la covid-19, et 1076 décès au 9 septembre 2021. **Soit 167 décès (1076 - 909) attribués à la covid-19 depuis le début de la vaccination.**



- En se basant sur la **base australienne de recensement des effets secondaires post-vaccinaux** (162)

il est fait état de **487 décès signalés après vaccins covid** - sur sélection des trois possibilités : Comirnaty (Pfizer-BioNtech), AstraZeneca et type de vaccin non identifié.

Au total :

En Australie depuis le début de la campagne de vaccination il y a donc 2,91 fois plus de décès signalés après vaccin covid que de décès attribués à la maladie.

(487 décès signalés après vaccin dans la base de données des effets secondaires, pour 167 décès attribués au Covid depuis le début de la vaccination)

De plus, le site des effets secondaires recense 547 décès tous vaccins confondus depuis 1971.

Les décès rapportés des vaccins Covid représentent 487/547, soit 89% de tous les décès.

6) Alors faut-il se vacciner ?

6.a) L'angle du bénéfice personnel :

La question posée ici fait intervenir le **rapport bénéfice/risque** : c'est une balance entre les bénéfices escomptés et les risques encourus.

Un groupe de chercheurs ayant publié dans la revue Trends in Internal Medicine le 25 août 2021 (7) ont analysé la question non pas seulement sous l'angle du bénéfice de la vaccination sur la réduction de la probabilité d'être infecté, de développer une forme grave ou de mourir de Covid-19, **mais sous l'angle général de la mortalité et de la morbidité toutes causes, qui est finalement le seul qui ait du sens à considérer.**

Car à quoi bon diminuer son risque de forme grave de Covid-19 par 2 si on augmente son risque de crise cardiaque par 4 (exemple) ? (en supposant qu'ils soient équivalents en terme de probabilité)

⇒ **En effet, un médicament n'a de sens que si son action globale est positive, pas si l'avantage qu'il apporte est contrebalancé par des désavantages proportionnellement plus grands.**

C'est la même logique qui est appliquée en cancérologie dans l'approbation des traitements.

Exemple : quel intérêt de la diminution de volume d'une tumeur si cela ne fait gagner que 2 mois de vie et rajoute tous les désavantages de la chimiothérapie ?

⇒ En analysant l'étude officielle de Pfizer intitulée « sécurité et efficacité du vaccin COMIRNATY à 6 mois » (163) les auteurs retrouvent qu'il n'y a **aucune amélioration statistiquement significative de la mortalité à 6 mois (163)**.

| Phase | Vaccine deaths | Placebo deaths |
|----------------|----------------|----------------|
| Pre-unblinding | 15 | 14 |

⇒ **Plus préoccupant :**

Comme mentionné plus tôt l'analyse développée par Classen et al la revue Trends in Internal Medicine le 25 août 2021 (7) établit que **les 3 principaux vaccins contre le Covid-19 (Pfizer, Moderna, Jansen) bien que diminuant partiellement la part de formes graves de Covid-19, augmentent la « morbidité sévère toute cause », d'un facteur allant jusqu'à 4,2, p < 0,00001 (7)**

Table 1: All Cause Severe Morbidity

| | Moderna | Control | Difference | P value | | |
|---|---------|---------|------------|------------|------------|-----------|
| Randomized | 15,210 | 15,210 | | | | |
| Days of Safety Follow Up | 56 | 56 | | | | |
| # Severe COVID-19 Cases | 0 | 30 | | | | |
| # Unsolicited Severe Adverse Events | 234 | 202 | | | | |
| # Solicited Grade 3 AE, Shot 1 | 848 | 361 | | | | |
| # Solicited Grade 4 AE, Shot 1 | 5 | 6 | | | | |
| # Solicited Grade 3 AE, Shot 2 | 2884 | 341 | | | | |
| # Solicited Grade 4 AE, Shot 2 | 14 | 3 | | | | |
| # Total Severe Events | 3985 | 943 | 3042 | p=0.00001 | | |
| #Deaths | 2 | 3 | | | | |
| | Pfizer | Control | Difference | P value | | |
| Randomized | 21,720 | 21,728 | | | | |
| Days of Safety Follow Up | 81 | 81 | | | | |
| # Severe COVID-19 Cases | 1 | 9 | | | | |
| # Unsolicited Severe Adverse Events | 240 | 139 | | | | |
| # Unsolicited Life Threatening Adverse Events | 21 | 24 | | | | |
| # Total Severe Events | 262 | 172 | 90 | p=0.000014 | | |
| #Deaths | 2 | 4 | | | | |
| | Jansen | Jansen | Control | Control | Difference | P value |
| Randomized | 19,630 | | 19,691 | | | |
| Safety Subset | | 3,356 | | 3,386 | | |
| Days of Safety Follow Up | 28 | | 28 | | | |
| # Severe COVID-19 Cases | 21 | | 78 | | | |
| # Solicited Grade 3 Adverse Events | | | | | | |
| Local (extrapolated) | 135 | 23 | 35 | 6 | | |
| Systemic (extrapolated) | 357 | 61 | 122 | 21 | | |
| # Unsolicited Grade 3-4 Adverse Events | 83 | | 96 | | | |
| # Total Severe Events | 595 | | 331 | | 264 | p=0.00001 |
| # Deaths | 3 | | 16 | | | |

Trends Int Med, 2021

Volume 1 | Issue 1 | 3 of 6

Ce tableau a été obtenu à partir des **données officielles** fournies par les laboratoires **Pfizer, Moderna et Jansen** concernant leurs essais respectifs.

A été comparée la **morbidité sévère toutes causes** « **all cause severe morbidity** » pour les 3 vaccins comparée au placebo, prenant en compte y compris les cas de Covid-19 sévères.

On constate :

- ⇒ Une diminution des formes sévères de Covid-19 chez les vaccinés.
- ⇒ Une très forte majoration de tous les autres effets indésirables sévères, avec forte significativité statistique ($p < 0,00001$ pour les 3 vaccins).

Au total :

- ⇒ **L'utilisation du critère de jugement « morbidité toutes causes », prenant en compte y compris les cas de Covid-19 sévères, révèle que la diminution partielle des formes sévères de Covid-19 ne contrebalance pas la TRES FORTE augmentation de tous les autres effets indésirables graves.**

La **morbidité toutes causes** est ce qui se rapproche le plus de « **la vraie vie** » :

- ⇒ Quel est l'intérêt de diminuer partiellement son risque de formes graves de Covid-19 si c'est pour MASSIVEMENT augmenter son risque de tous les autres effets indésirables graves ?
- ⇒ Alors que la mortalité à 6 mois est inchangée ? (163)

6.b) L'angle du bénéfice collectif :

Comme vu précédemment la vaccination ne diminue pas la contagiosité (140 – 144), donc pas de bénéfice collectif à attendre de ce point de vue.

Par ailleurs de nombreux chercheurs alertent sur la possibilité de **sélection de variants résistants**, plusieurs études faisant état d'une **probable augmentation de la propension à la création de variants résistants** induits par la vaccination (164).

6.c) La décision finale :

Les constatations établies plus haut sont basées sur des éléments statistiques liées à des populations.

A la lumière des éléments exposés ci-dessus, il apparaît clair que ce choix est du ressort de chacun.

Il doit dépendre de l'âge, de ses facteurs de risque de développer une forme grave, et de sa personnalité.

- ⇒ **Surtout, il est fondamental que les questions de l'amélioration de la morbi-mortalité toute cause ainsi que celle de l'impact sur la sélection de variants résistants soient exposées de manière claire, loyale et appropriée à tout patient en vue d'un consentement libre et éclairé.**

- ⇒ L'existence d'une alternative thérapeutique, sous la forme du repositionnement de thérapies multi médicamenteuses précoces, devrait être impérativement évoquée, afin d'exposer au patient les différentes options dont certains patients à travers le monde ont pu bénéficier.

Quoi qu'il en soit la décision finale doit revenir au patient, le médecin n'étant là que pour l'éclairer.

6.d) La question de l'obligation vaccinale

L'éthique médicale rappelée dans le serment d'Hippocrate recommande de ne pas imposer de soins non souhaités par le patient :

"Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions." (165)

Les éléments détaillés dans cet exposé ne peuvent que confirmer la sagesse ancestrale de ce texte.

IV) La question des enfants :

20 mai 2021, Grande-Bretagne : lettre ouverte de 40 professeurs et médecins britanniques à l'agence du médicament britannique (MHRA) (166) :

IV.1) Quel risque individuel pour mes enfants ?

- Risque de décès du Covid chez un enfant : 1 / 2.5 millions (167)
- **Survient quasi exclusivement chez des enfants ayant déjà une pathologie chronique, cf profil des enfants admis en soins intensifs (168) :**
 - Par ailleurs, l'immunité cellulaire confère une immunité plus large et plus durable que la vaccination (169) :

IV.2) Quel risque pour leurs parents et leurs grands-parents?

Au vu des résultats d'une grande étude réalisée en Ecosse sur 300 000 adultes, 240 000 vivant sans enfants, 60 000 vivant avec des enfants :

Le risque d'être hospitalisé du Covid décroit avec le nombre d'enfants côtoyés (170)

IV.3) Quel risque pour leur professeur ?

Il n'y a pas de sur-risque d'hospitalisations ou de cas graves liés au Covid-19 chez les professeurs des écoles.

Vaste étude réalisée chez des professeurs des écoles en Ecosse, décembre 2020 : pas de sur-risque d'hospitalisations ou de cas graves liés au Covid-19 chez les professeurs des écoles (171) :

IV.4) Quels sont les potentiels effets indésirables à moyen ou long terme ?

Personne ne peut le dire avec certitude mais **certaines études nous invitent à la plus grande prudence.**

- **Altération de la fertilité et de la placentation**, constatées chez les mammifères (172).
- Crainte d'induction de **maladies neurodégénératives à prion**, elles-mêmes pouvant mener au développement d'une **maladie d'Alzheimer** ou à une **démence fronto-temporale** (173).

11 avril 2021 : Lettre ouverte de 93 médecins israéliens au Ministre de la santé, à l'ensemble des médecins israéliens et à la population générale (174).

Quelques-unes de leurs remarques :

- "L'opinion de plus en plus prédominante parmi la communauté médicale est que la vaccination de masse ne peut mener à l'immunité collective, il n'y a donc pas de justification "altruiste" à vacciner les enfants pour des raisons de protection des personnes fragiles."
- " Il n'est aujourd'hui pas démontré que le vaccin prévienne la contagiosité et il n'y a pas de données concernant la durée de la protection induite par le vaccin. Par ailleurs, de nouveaux variants qui pourraient être résistants à la vaccination émergent sans arrêt".
- **"Nous estimons qu'il est inacceptable de ne laisser ne serait-ce qu'une poignée d'enfants être mis en danger par une vaccination contre une maladie qui ne leur est pas dangereuse. Par ailleurs il n'est pas du tout exclu que des effets de long terme puissent altérer le développement de l'enfant, le système reproductif et la fertilité."**
- **"Nous estimons que nos enfants ne doivent pas être vaccinés contre le Covid-19 et demandons qu'ils reprennent leurs activités normales immédiatement"**.

V) Le pass sanitaire :

Le pass est un moyen mis en place par certains pays afin d'apporter **une preuve de non-contamination au Covid-19.**

En France, le pass se présente sous la forme d'un QR code d'une application numérique (TousAntiCovid) et il existe 3 moyens d'apporter cette preuve :

- Soit par une attestation de vaccination.
- Soit par la présentation d'un test PCR ou antigénique négatif et datant de moins de 48 heures.
- Soit par la présentation d'un test PCR ou antigénique attestant du rétablissement de la Covid et datant de moins de 6 mois.

Le pass sanitaire pose 4 questions :

1) Scientifique :

Il est largement reconnu désormais, même par les autorités, qu'être vacciné n'empêche ni la contamination, ni la transmission du virus (175), (176).

Exiger une vaccination comme preuve de non contamination est donc un non-sens.

2) La disproportion :

"En tout domaine, l'excès est un vice" Sénèque.

En plus de n'avoir aucun sens scientifique, le coût du dispositif et le changement dans nos modes de vie sont totalement disproportionnés aux vues du résultat.

3) La protection des données :

La loi de gestion de sortie de crise sanitaire précise : le QR code a seulement vocation à authentifier la validité du pass, pas à ce que nos données personnelles de santé soient disponibles au tiers qui valide notre pass.

Le risque de vol de données ou de piratage est cependant réel, avec à la clef des possibles discriminations selon l'état de santé qu'on peut en déduire (banque, assurance, etc...)

4) L'éthique :

Le pass sanitaire constitue une technologie intrinsèquement intrusive ; elle nous habitue et banalise le recours à une vérification constante d'identité.

La crise du Covid-19 ne doit pas être le prétexte pour abandonner nos droits à la liberté. L'Angleterre et les USA ont déjà abandonné ce système.

VI) Alors que faire ?

- ⇒ **Faire part de vos interrogations sur la stratégie actuelle à nos dirigeants par courrier : présidents du gouvernement, congrès, provinces etc...**
- ⇒ **Faire vos propres recherches complémentaires**

Nous ne sommes pas contre les vaccins, nous posons la question de la meilleure prise en charge pour nos patients et souhaitons avoir un débat entre médecins.

VII) Bibliographie :

- (1) <https://c19early.com>
- (2) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009092968101/anx_68101_fr.pdf
- (3) <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033536>
- (4) <https://www.sciencemag.org/news/2019/04/dengue-vaccine-fiasco-leads-criminal-charges-researcher-philippines>
- (5) <https://www.nouvelobs.com/societe/20210713.OBS46503/l-ivermectine-un-traitement-prometteur-contre-le-covid.html>
- (6) <https://lobserveur.info/article/100414/covid-19/ivermectin-une-scientifique-de-loms-risque-la-peine-de-mort>
- (7) <https://www.scivisionpub.com/pdfs/us-covid19-vaccines-proven-to-cause-more-harm-than-good-based-on-pivotal-clinical-trial-data-analyzed-using-the-proper-scientific-1811.pdf>
- (8) <https://www.regulations.gov/comment/CDC-2021-0089-0024?fbclid=IwAR2sw0b3V1oKFhbwYNoBGTyyGg6fllOxmvJkLqEGGxc9ztljh2TaKLTDoN8>
- (8) <https://fr.statista.com/statistiques/1101324/morts-coronavirus-monde/>
- (9) <https://fr.statista.com/statistiques/1101324/morts-coronavirus-monde/>
- (9) <https://countrymeters.info/fr>
- (10) Ioannidis, JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. Eur J Clin Invest. 2021;51:e13554. <https://doi.org/10.1111/eci.13554>
- (11) <https://fr.statista.com/statistiques/1104103/victimes-coronavirus-age-france/>
- (12) <https://www.statista.com/statistics/1104969/china-wuhan-coronavirus-covid-19-fatality-rate-by-age-group/>
- (13) https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf
- (14) <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
- (15) <https://www.martinique.ars.sante.fr/media/>
- (16) <https://www.service-public.fr/dsp/2021/09/09/chiffres-cles-covid-19-090921/>
- (17) <https://www.capital.fr/economie-politique/polynesie-une-troisieme-dose-disponible-dans-les-ehpad-des-le-13-septembre-1412741>
- (18) <https://theexpose.uk/2021/08/27/japanese-medical-association-urges-its-time-to-greenlight-doctors-to-prescribe-ivermectin/>

association- urges-its-time-to-greenlight-doctors-to-prescribe-ivermectin/

- (19) <https://translate.google.com/translate?hl=en&sl=auto&tl=en&u=https://www.yomiuri.co.jp/choken/kijironko/cknews/20210818-OYT8T50030/amp/>
- (20) <https://trialsitenews.com/chairman-of-tokyo-metropolitan-medical-association-declares-during-surge-time-for-ivermectin-is-now/>
- (21) <https://www.indiatoday.in/coronavirus-outbreak/story/aiims-new-treatment-guidelines-for-covid19-1794038-2021-04-22>
- (22) <https://covid.aiims.edu/clinical-guidance-for-management-of-adult-covid-19-patients/>
- (23) <https://trialsitenews.com/icmr-includes-ivermectin-for-covid-19-indication-in-national-list-of-essential-medicines/>
- (24) <https://osf.io/9egh4/>
- (25) <https://osf.io/preprints/socarxiv/r93g4/>
- (26) : <https://trialsitenews.com/slovakia-becomes-the-first-eu-nation-to-formally-approve-ivermectin-for-both-prophylaxis-and-treatment-for-covid-19-patients/>
- (27) <https://www.mzcr.cz/rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-distribuce-vydeje-a-pouzivani-neregistrovaneho-humanniho-leviveho-pripravku-humevec-s-obsahem-levive-latky-ivermektin/>
- (28) <https://www.sowetanlive.co.za/news/africa/2021-06-27-zimbabwe-approves-use-of-ivermectin-to-treat-covid-19/>
- (29) Tommaso Celeste Bulfone, Mohsen Malekinejad, George W Rutherford, Nooshin Razani, Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review, The Journal of Infectious Diseases, Volume 223, Issue 4, 15 February 2021, Pages 550–561, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa742>
- (30) World Health Organization (WHO) Roadmap to improve and ensure good indoor ventilation in the context of COVID-19 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021280>
- (31) Kim H, Rebholz CM, Hegde S, et al Plant-based diets, pescatarian diets and COVID-19 severity: a population-based case-control study in six countries BMJ Nutrition, Prevention & Health 2021;4:doi: 10.1136/bmjnph-2021-000272
- (32) <http://www.emro.who.int/nutrition/news/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html>
- (33) Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients British Journal of Sports Medicine Published Online First: 13 April 2021. doi: 10.1136/bjsports-2021-104080
- (34) Myeloid differentiation in social isolation, Steven W. Cole, John P. Capitanio, Katie Chun, Jesusa M. G. Arevalo, Jeffrey Ma, John T. Cacioppo Proceedings of the National Academy of Sciences Dec 2015, 112 (49) 15142-15147; DOI: 10.1073/pnas.1514249112
- (35) VIDAL Ivermectine :

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ivermectine-mylan-87531.html>

- (36) Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* (Brooklyn). 2020;34: 3023–3026. doi:10.21873/invivo.12134
- (37) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- (38) Sen Gupta PS, Biswal S, Panda SK, Ray AK, Rana MK. Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin- α within-vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;0: 1–10. doi:10.1080/07391102.2020.1839564
- (39) Swargiary A. Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from in silico studies. *Res Sq.* 2020. Available: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-73308/v1>
- (40) Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760
- (41) Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008;57: 524–529. doi:10.1007/s00011-008-8007-8
- (42) Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23: 449–455. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19453757
- (43) Zhang X, Song Y, Xiong H, Ci X, Li H, Yu L, et al. Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2009;9: 354–359. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19168156
- (44) Andrew Hill, Anna Garratt, Jacob Levi, Jonathan Falconer, Leah Ellis, Kaitlyn McCann, Victoria Pilkington, Ambar Qavi, Junzheng Wang, Hannah Wentzel, A correction has been published: Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, *Open Forum Infectious Diseases*, 2021;, ofab358, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab358>
- (45) https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_8cb655bd21b1448ba6cf1f4c59f0d73d.pdf
- (46) Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther.* 2021 Jun 21;28(4):e434-e460. doi: 10.1097/MJT.0000000000001402. PMID: 34145166; PMCID: PMC8248252.

- (47) https://journals.lww.com/americantherapeutics/Fulltext/2021/06000/Review_of_the_Emerging_Evidence_Demonstrating_the.4.aspx
- (48) Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, et al. Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long-term-care facility: Potential value in preventing COVID-19 and associated mortality? *Br J Dermatol.* 2021;184: 1207–1209. doi:10.1111/bjd.19821
- (49) Elgazzar A, Hany B, Youssef SA. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Res Sq.* 2020;PREPRINT: 1–9. Available: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3>
- (50) Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57: 106248. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106248
- (51) Carvallo HE, Hirsch RR, Psaltis A, Contrera V. 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.* 2020;2: 1–6.
- (52) Shouman W, Hegazy A, Nafae R, Sileem A. Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised clinical trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2021;15: 27–32. doi:10.7860/JCDR/2021/46795.14529
- (53) Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, Ravi Kumar SR, Pradhan SK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *PLoS One.* 2021;16: e0247163. doi:10.1101/2020.10.29.20222661
- (54) Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv.*2020. doi:10.1101/2020.09.10.20191619
- (55) Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv.* 2020;2: 2–13. doi:10.1101/2020.07.07.20145979
- (56) Khan, M.S.I., Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2020;56: 816–830.
- (57) Morgenstern J, Redondo JN, de León A, Canela JM, Torres N, Tavares J, et al. 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.* 2020;11: 9–12. doi:10.1101/2020.10.29.20222505
- (58) Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RC. A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. *J Bangladesh Coll Physicians Surg.* 2020;38: 10–15. doi:10.3329/jbcps.v38i0.47512
- (59) Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease

- 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021;159: 85–92.
doi:10.1016/j.chest.2020.10.009
- (60) Patel AN, Mba SSD, Grainger DW. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/COVID-19_Illness.pdf. 2020; 1–13. Available: <https://ssrn.com/abstract=3580524>
- (61) Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020;48.
doi:<https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>
- (62) Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. Ivermectinas an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial (preprint). *Res Sq*. 2020; 1–18.
Available: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>
- (63) Spoorthi V, Sasank S. Utility of Ivermectin and Doxycycline combination forthreatment of SARS-CoV-2. *Int Arch Integr Med*. 2020;7: 177–182.
Available: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-146744358>
- (64) Chamie J. Real-World Evidence: The Case of Peru Causality betweenIvermectinand COVID-19 Infection Fatality Rate. 2020.
- (65) Abdulmir AS, Ahmed S, Asghar A, Babalola OE, Basri R, Chachar AZK, et al. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2infection. *Res Sq*. 2021.
- (66) Kory P. Review of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in theProphylaxis and Treatment of COVID-19. *Front Line COVID-19 Crit Care Alliance*.2021; 1–21.
- (67) Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. Ivermectinfor Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta- analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther*. 2021;1:e1–e27. doi:doi: 10.1097/MJT.0000000000001402
- (68)) <https://osf.io/preprints/socarxiv/r93g4/>"93
- (69) https://www.liberation.fr/checknews/linde-distribue-t-elle-des-kits- ivermectine- en-traitement-preventif-du-covid-19-20210225_MNF3PKSJORGA7OQOXYFQ7VOFFM/
- (70) <http://haryanahealth.nic.in/Documents/CovidManagePlan/Revised%20guidelines%20for%20H.I%20of%20mild%20asymptomatic%20COVID%2019%20cases%2028-04-21.pdf>".pdf
- (71) <https://www.indiatoday.in/coronavirus-outbreak/story/kerala-accounted- for-more-than-50-percent-india-covid-cases-last-week-1839308-2021-08-11>"50
- (72)) <https://trialsitenews.com/slovakia-becomes-the-first-eu-nation-to-formally-approve-ivermectin-for-both-prophylaxis-and-treatment-for-covid->
- (73) <https://osf.io/9egh4/>
- (74) <http://outbreaknewstoday.com/peru-tops-1-million-covid-19-cases- increased- restrictions-and-ivermectin-use-warning-81756/>

- (75) <https://en.tempo.co/read/1483423/bpom-approves-ivermectin-as-covid-19-therapeutic-drug>
- (76) <https://www.sowetanlive.co.za/news/africa/2021-06-27-zimbabwe-approves-use-of-ivermectin-to-treat-covid-19/>
- (77) <https://ourworldindata.org/covid-cases>
- (78) <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
- (79) te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van HemertMJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6: e1001176–e1001176. doi:10.1371/journal.ppat.1001176
- (80) Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FWJ, Chandrasekar PH. Duration of Symptoms and Plasma Cytokine Levels in Patients with the Common Cold Treated with Zinc Acetate. *Ann Intern Med.* 2000;133: 245–252. doi:10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00006
- (81) Suara RO, Crowe Jr JE. Effect of zinc salts on respiratory syncytialvirusreplication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48: 783–790. doi:10.1128/aac.48.3.783-790.2004
- (82) Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database SystRev.*2015;2015. doi:10.1002/14651858.CD001364.pub5
- (83) Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020; 2020.05.02.20080036. doi:10.1101/2020.05.02.20080036
- (84) Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, ChillónM, Nogués X, et al. Low zinc levels at clinical admission associates with poor outcomes in COVID-19. *medRxiv.* 2020; 2020.10.07.20208645. doi:10.1101/2020.10.07.20208645
- (85) Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report onfourpatients. *Int J Infect Dis.* 2020;99: 307–309. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
- (86) Derwand R, Scholz M, Zelenko V. COVID-19 outpatients: early risk-stratifiedtreatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56: 106214. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214
- (87) Dubourg G, Lagier JC, Brouqui P, Casalta JP, Jacomo V, La Scola B, et al. Low blood zinc concentrations in patients with poor clinical outcome during SARS-CoV-2 infection: is there a need to supplement with zinc COVID-19 patients? *J Microbiol Immunol Infect.* 2021. doi:10.1016/j.jmii.2021.01.012
- (88) Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P,etal. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020;100: 343–349. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.014
- (89) Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *BiolTrace Elem Res.* 2021;199: 550–558. doi:10.1007/s12011-020-02194-9

- (90) <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/article/statut-en-vitamine-d-de-la-population-adulte-en-france-l-etude-nationale-nutrition-sante-enns->
- (91) Ferder L, Giménez VMM, Inserra F, Tajer C, Antonietti L, Mariani J, et al. Vitamin D supplementation as a rational pharmacological approach in the COVID-19 pandemic. *Am J Physiol – Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319: L941-L948. doi:10.1152/AJPLUNG.00186.2020
- (92) Charoengam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin d on human health and disease. *Nutrients*. 2020;12: 2097. doi:10.3390/nu12072097
- (93) Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv*. 2020; 2020.07.14.20152728. doi:10.1101/2020.07.14.20152728
- (94) Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356: i6583. doi:10.1136/bmj.i6583
- (95) Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8: e65835. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>
- (96) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91: 1255–1260. doi:10.3945/ajcn.2009.29094
- (97) Yadav D, Birdi A, Tomo S, Charan J, Bhardwaj P, Sharma P. Association of Vitamin D Status with COVID-19 Infection and Mortality in the Asia Pacific region: A Cross-Sectional Study. *Indian J Clin Biochem*. 2021. doi:10.1007/s12291-020-00950-1
- (98) Bakaloudi DR, Chourdakis M. Is vitamin D deficiency associated with the COVID-19 epidemic in Europe? *medRxiv*. 2021; 2021.01.28.21250673. doi:10.1101/2021.01.28.21250673
- (99) Walrand S. Autumn COVID-19 surge dates in Europe correlated to latitudes, not to temperature-humidity, pointing to vitamin D as contributing factor. *Sci Rep*. 2021;11: 1981. doi:10.1038/s41598-021-81419-w
- (100) Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol*. 2021;93: 2992–2999. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.26832>
- (101) Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, Dror Y, Giveon SM, Gillis D, et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *medRxiv*. 2020;2020.09.04.20188268. doi:10.1101/2020.09.04.20188268
- (102) Brenner H, Holleczer B, Schöttker B. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: Potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic? *Nutrients*. 2020;12: 2488. doi:10.3390/nu12082488

- (103) Ahmed F. A Network-Based Analysis Reveals the Mechanism Underlying Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Virus in SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol.* 2020;11: 590459. doi:10.3389/fimmu.2020.590459
- (104) Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, et al. Vitamin D and COVID-19: Evidence and recommendations for supplementation. *R Soc Open Sci.*2020;7: 201912. doi:10.1098/rsos.201912rsos201912
- (105) Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12: 988. doi:10.3390/nu12040988
- (106) Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progressionandseverity. *J Infect Public Health.* 2020;13: 1373–1380. doi:10.1016/j.jiph.2020.06.021
- (107) [https://c19vitamind.com/"vitamind.com/](https://c19vitamind.com/)
- (108) Miri M, Kouchek M, Rahat Dahmardeh A, Sistanizad M. Effect of High-DoseVitamin D on Duration of Mechanical Ventilation in ICU Patients. *Iran J Pharm ResIJPR.* 2019;18: 1067–1072. doi:10.22037/ijpr.2019.1100647
- (109) Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Shortterm, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J.* 2020; postgradmedj-2020-139065. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139065
- (110) Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study." *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203: 105751. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
- (111) Nogués X, Ovejero Crespo D, Quesada Gómez J, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *SSRN Electron J.* 2021. doi:10.2139/ssrn.3771318
- (112) Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Éprevier C, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;204: 105771. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>
- (113) Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong M-F, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre ObservationalStudy. *Nutrients.* 2020. p. 3799. doi:10.3390/nu12123799
- (114) Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, Gazzano G, Croci M, Vitale G, et al. Mortality inan Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. *Aging(Albany NY).* 2020;12: 24522–24534. doi:10.18632/aging.202307
- (115) Alcalá-díaz JF, Limia-perez L, Gomez-huelgas R, Martín-escalante MD, Cortes-rodri-guez B, Zambrana-garcia JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital MortalityDue to COVID-19: A Cohort Study. 2021;3: 1–13.

- (116) Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Muñozerro-Muñiz D, Villegas R, Lopez-Miranda J, et al. Real world evidence of calcifediol use and mortality rate of COVID-19 hospitalized in a large cohort of 16,401 Andalusian patients. medRxiv. 2021; 2021.04.27.21255937. doi:10.1101/2021.04.27.21255937
- (117) Venditto VJ, Haydar D, Abdel-Latif A, Gensel JC, Anstead MI, Pitts MG, et al. Immunomodulatory Effects of Azithromycin Revisited: Potential Applications to COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12: 1–19. doi:10.3389/fimmu.2021.574425
- (118) Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56: 106053. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106053
- (119) Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010. doi:10.1183/09031936.00095809
- (120) Asada M, Yoshida M, Suzuki T, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, et al. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res.* 2009. doi:10.1016/j.antiviral.2009.05.003
- (121) Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. doi:10.1073/pnas.1618029113
- (122) Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo).* 2019. doi:10.1038/s41429-019-0204-x
- (123) Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- (124) Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738
- (125) Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101791
- (126) Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Medecine et Maladies Infectieuses.* 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006
- (127) Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in

thetreatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil

(COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6

(128) Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/nejmoa2019014

(129) Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, Abraham I, Al Mohajer M, Kalil AC, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17: 1–7. doi:10.1186/s12879-017-2495-5

(130) Malek AE, Granwehr BP, Kontoyiannis DP. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. IDCases. 2020;21: e00864. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00864

(131) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535143/>

(132) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

(133) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

(134) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754494/>

(135) <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>

(136) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728?term=NCT04368728&draw=2&rank=1>

(137) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427?term=NCT04470427&draw=2&rank=1>

(138) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301246/>

(139) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378609/>

(140) <https://www.blick.ch/fr/news/suisse/les-vaccines-sont-contagieux-le-variant-delta-change-t-il-la-strategie-id>

(141) <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e2.htm>

(142) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html>

(143) https://www.realclearpolitics.com/video/2021/08/06/cdc_director_vaccines_no_longer_prevent_you_from_spreading_covid.html#

(144) https://publichealthscotland.scot/media/9030/21-09-08-covid19-publication_report.pdf

(145) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/affichette_personnes_concernees.pdf

(146) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.23.21257679v1.full-text>

(147) <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/united-kingdom>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf

(148) <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/united-kingdom>

(149) https://publichealthscotland.scot/media/9030/21-09-08-covid19-publication_report.pdf

(150) https://publichealthscotland.scot/media/8760/21-08-18-covid19-publication_report.pdf

- (151) <https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general>
- (151) https://www.science.org/news/2021/08/grim-warning-israel-vaccination-blunts-does-not-defeat-delta?fbclid=IwAR3IZLtgfhIYo9J3YgW2dKxCxe9KS_8O7I2_nz2S3TATZguswV9JZpHOnEA
- (152) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021-07-23_-_sivic_sidep_vacsi_premiers_resultats_-_drees-2.pdf
- (153) <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home>
- (154) <https://www.youtube.com/watch?v=hLARwm6jqbA>
- (155) Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of insulin dependent diabetes (IDDM) occurring three years after. Trends Int Med, 2021 Volume 1 | Issue 1 | 6 of 6 Hemophilus influenza B (HiB) immunization support causal relationship between immunization and IDDM. Autoimmunity. 2002; 35: 247-253.
- (156) Pharmacovigilance française du vaccin Pfizer : <http://web.archive.org/web/20210802084018/https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-pfizer-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>.pdf
- (157) Pharmacovigilance européenne du vaccin Pfizer <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
- (158) Base de données Coverage-DB basée sur les chiffres d'our world in data : <https://osf.io/9dsfk/>
- (159) Pharmacovigilance américaine (VAERS) : <https://vaers.hhs.gov/>
- (160) <https://www.lefigaro.fr/flash-actu/debut-en-australie-de-la-campagne-de-vaccination-contre-le-covid->
- (161) <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
- (162) <https://apps.tga.gov.au/Prod/daen/daen-entry.aspx>
- (163) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1>
- (164) <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.22.457114v1.full.pdf>
- (165) <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/devoirs-droits/serment-dhippocrate>
- (166) An open letter from UK doctors to Dr June Raine, Chief Executive, MHRA <https://www.hartgroup.org/open-letter-child-vaccination/>
- (167) <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/5/9/e003094.full.pdf>
- (168) <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3249>
- (169) <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03207-w>
- (170) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.21.20196428v1>
- (171) <https://publichealthscotland.scot/media/2927/report-of-record-linkage-english-december2020.pdf>
- (172) <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00462-y>
- (173) <https://scivisionpub.com/pdfs/covid19-rna-based-vaccines-and-the-risk-of-prion-disease-1503.pdf>
- (174) <https://www.israelnationalnews.com/News/News.aspx/>
- (175) <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00462-y>
- (176) <https://scivisionpub.com/pdfs/covid19-rna-based-vaccines-and-the-risk-of-prion-disease-1503.pdf>

(1') <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Interval=7day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Align+outbreaks=false&country=~ISR&Metric=Confirmed+deaths>

(2') Hazell L, Shakir SAW. Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29: 385-396.