



Thèse

2025

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Testing, prise en charge et traitements ambulatoires du SARS-CoV-2 :
expérience et projet d'un service de médecine de premier recours, 2020-
2023

Salamun, Julien

How to cite

SALAMUN, Julien. Testing, prise en charge et traitements ambulatoires du SARS-CoV-2 : expérience et projet d'un service de médecine de premier recours, 2020-2023. Doctoral Thesis, 2025. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:184960

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:184960>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:184960](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:184960)

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Julien SALAMUN

originaire de Carouge (GE), Suisse

Intitulée :

Testing, prise en charge et traitements ambulatoires du SARS-CoV-2 : expérience et projet d'un service de médecine de premier recours, 2020-2023

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 avril 2025

Thèse n° **11276**

Antoine Geissbühler

Doyen



Section de *médecine Clinique*

Département de Médecine de Premier
Recours

Service de Médecine de Premier
Recours

Thèse préparée sous la direction du Professeur Idris GUESSOUS

**" TESTING, PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS
AMBULATOIRES DU SARS-CoV-2 : EXPERIENCE ET
PROJET D'UN SERVICE DE MEDECINE DE PREMIER
RECOURS, 2020-2023 "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Julien SALAMUN

de

Carouge (Genève)

Thèse n° 11276

Genève

2024

Tables des matières

Introduction	<i>page 3</i>
- Pathologie et cycle de vie du SARS-CoV-2	<i>page 3</i>
- Testing et suivi des patients : l'expérience du Secteur E	<i>page 7</i>
- Traitement des patients ambulatoires	<i>page 10</i>
- Rôle du Secteur E dans les traitements précoces	<i>page 13</i>
- Dobésilate de calcium comme potentiel traitement du SARS-CoV-2	<i>page 14</i>
Résumé des articles en annexe	<i>page 18</i>
Discussion	<i>page 20</i>
- Avancées générées par le travail de thèse	<i>page 21</i>
- Perspectives	<i>page 22</i>
- Conclusions	<i>page 23</i>
Remerciements	<i>page 25</i>
Références	<i>page 26</i>

Annexe 1 : formulaire patient

Annexe 2 : article Cadobio formaté pour soumission

Annexe 3 : article publié protocole Cadovid

Introduction

Rapidement après son apparition et identification en décembre 2019, le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) a causé une pandémie de maladie respiratoires aiguës, qui a eu un impact sur nos vies professionnelles et personnelles comme aucun autre pathogène depuis probablement la grippe espagnole de 1918-20. L'état de pandémie a été déclaré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le 11.03.2020, les écoles en Suisse fermées les 13.03, et mêmes les déplacements limités et les frontières fermées le 17.03, chose qui semblait inimaginable au 21^e siècle en Europe. Au niveau médical, cette période a été celle d'une accélération de la recherche et des publications, avec parfois des données de moins bonne qualité ensuite rétractées, qui ont pu jeter un certain discrédit sur la recherche scientifique (Palayew, Norgaard et al. 2020) .

Ce travail de thèse discute de la réponse à la pandémie mise en place aux HUG, du rôle du Service de Médecine de Premier Recours et, du choix et de l'administration des traitements disponibles, et de comment les limitations des traitements actuels nous ont incité à chercher de nouvelles possibilités de traitements, partant d'une étude pilote pour aboutir à un essai clinique randomisé contrôlé, en phase de conclusion au printemps 2024

Pathologie et cycle de vie du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, parmi lesquels 7 souches humaines ont été identifiées jusqu'à présent : MERS-CoV, SARS-CoV, human coronavirus HKU1, 229E, NL63, OC43, et récemment SARS-CoV-2 (Cui, Li et al. 2019, Santacrose, Charitos et al. 2021) .Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé avec un diamètre de 60 à 100nm (Yao, Song et al. 2020) . Sa nucléocapside hélicoïde contient un ARN simple brin d'environ 30kb, emballé dans la nucléocapside (protéine N) (Neuman, Adair et al. 2006) . Ce cœur est entouré par l'enveloppe virale, qui contient les protéines S (*spike*), M (membrane) et E (enveloppe). L'entrée dans la cellule est médiée par la protéine S, qui a le double rôle de se lier à un récepteur cellulaire et de fusionner les membranes virales et cellulaires après un cleavage protéolytique (Li 2016, Tang, Bidon et al. 2020). La nucléocapside est ensuite relâchée dans le cytoplasme, l'ARN génomique se dissocie de la protéine N et est finalement traduit.

L'interaction avec les récepteurs de l'hôte est essentielle. ACE-2 est connu de longue date pour être un récepteur essentiel des coronavirus (Kuba, Imai et al. 2005),et a été rapidement identifié comme le

récepteur principal pour l'infection à SARS-CoV-2 (Hoffmann, Kleine-Weber et al. 2020, Lan, Ge et al. 2020). Ce n'est cependant pas le seul récepteur impliqué, et certains cofacteurs fonctionnent comme des facilitateurs de l'entrée du virus dans la cellule. La sérine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2) est par exemple requise pour l'activation par clivage de la protéine S (Hoffmann, Kleine-Weber et al. 2020, Lan, Ge et al. 2020). C'est aussi le cas du sulfate héparan (SH), molécule faisant partie de la famille des protéoglycans (PG), qui consistent en une protéine centrale portant une ou plusieurs chaînes de carbohydrates de glycosaminoglycans (GAG) (Sarrazin, Lamanna et al. 2011). Dans les protéoglycans de SH, la protéine centrale est attachée de manière covalente à de longues chaînes linéaires de SH formant une couche de glycans accolée à la membrane cellulaire (Fig 1).

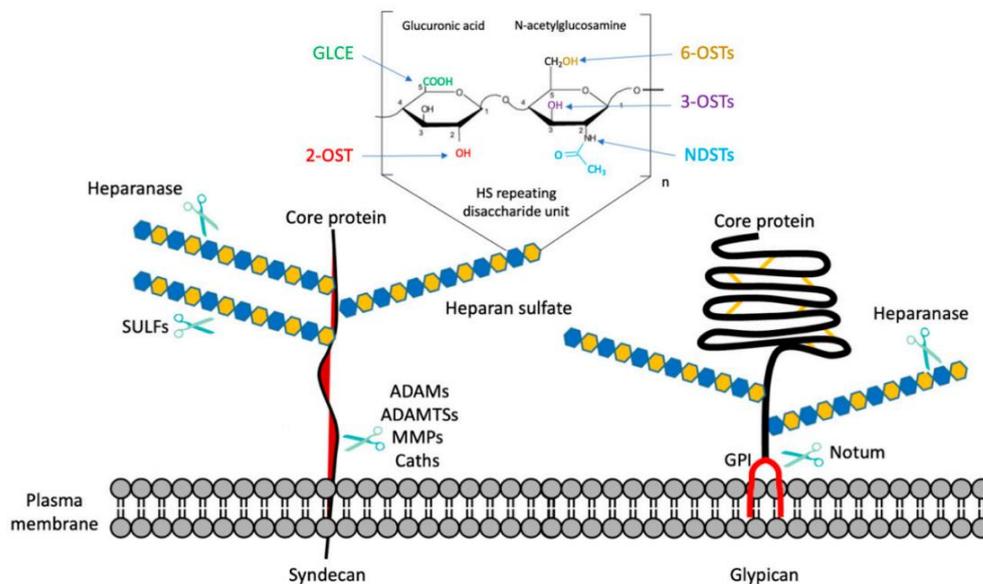


Figure 1 : SH couvrant la membrane plasmatique. Source : De Pasquale 2021, avec autorisation

Dans le contexte de l'infection au SARS-CoV-2, le SH se lie à la protéine S du SARS-CoV-2 (Liu, Chopra et al. 2021) et aide à l'entrée dans la cellule du SARS-CoV-2 (Zhang, Chen et al. 2020). Aussi bien ACE-2 que le SH ont été décrit comme essentiel à l'infection par SARS-CoV-2 (Clausen, Sandoval et al. 2020, Bermejo-Jambrina, Eder et al. 2021) , et l'inhibition de l'interaction entre le SH et le SARS-CoV-2 permet de réduire l'infection (Suryawanshi, Patil et al. 2021, Yue, Jin et al. 2021, Zhang, Wang et al. 2021).

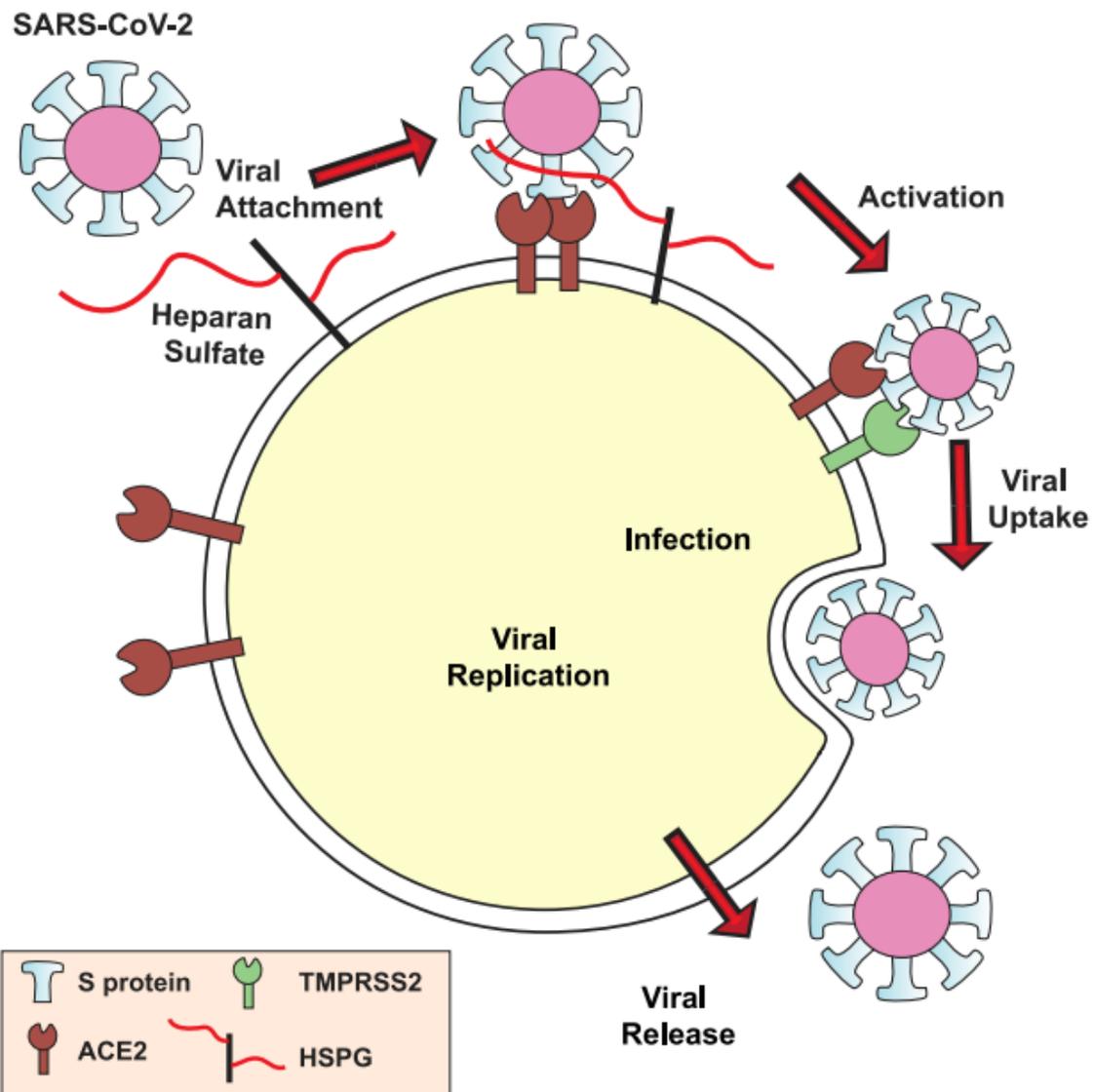


Figure 2 : Modèle d'infection cellulaire par le SARS-CoV-2 impliquant le SH. Le SH sert de premier contact à la surface cellulaire, avant la liaison au récepteur ACE-2 et l'internalisation de la particule virale. Source : Clausen 2020, avec autorisation

Le virus infecte principalement les cellules humaines du tractus respiratoire (Harrison, Lin et al. 2020). La maladie COVID-19 est définie comme l'apparition de symptômes causés par une infection par le SARS-CoV-2. La pathologie peut être divisée en 2 phases : une phase virale précoce, et une phase inflammatoire tardive.

Dans le tractus respiratoire, la charge virale maximale est observée au moment du début des symptômes, puis décline progressivement : l'infektivité est donc maximale dans les premiers jours des

symptômes, ou juste avant (Cevik, Kuppalli et al. 2020). Les cultures d'échantillon des voies respiratoires supérieures ont rarement été positives après une dizaine de jours (Wolfel, Corman et al. 2020), ce qui correspond à peu près aux données de traçage des contacts (Cheng, Jian et al. 2020). Les patients immunosupprimés peuvent cependant excréter du virus infectieux pendant une durée prolongée (Andres, Gonzalez-Sanchez et al. 2023). La réplication active du virus dans les cellules provoque les symptômes non spécifiques comme fièvre, douleurs musculaires, maux de tête et symptômes respiratoires.

Chez les patients développant une maladie sévère, l'infection à SARS-CoV-2 génère une réponse immune non contrôlée (phase inflammatoire) (Blanco-Melo, Nilsson-Payant et al. 2020, Mangalmurti and Hunter 2020). Cette activation du système immunitaire peut conduire à une tempête cytokinique résultant à une augmentation de la perméabilité capillaire, à la formation de thrombus et à l'insuffisance d'organes multiples (Mangalmurti and Hunter 2020), affectant notamment les poumons (syndrome de détresse aiguë respiratoire, ou ARDS), les reins (insuffisance rénale aiguë), le cœur (Liu, Blet et al. 2020).

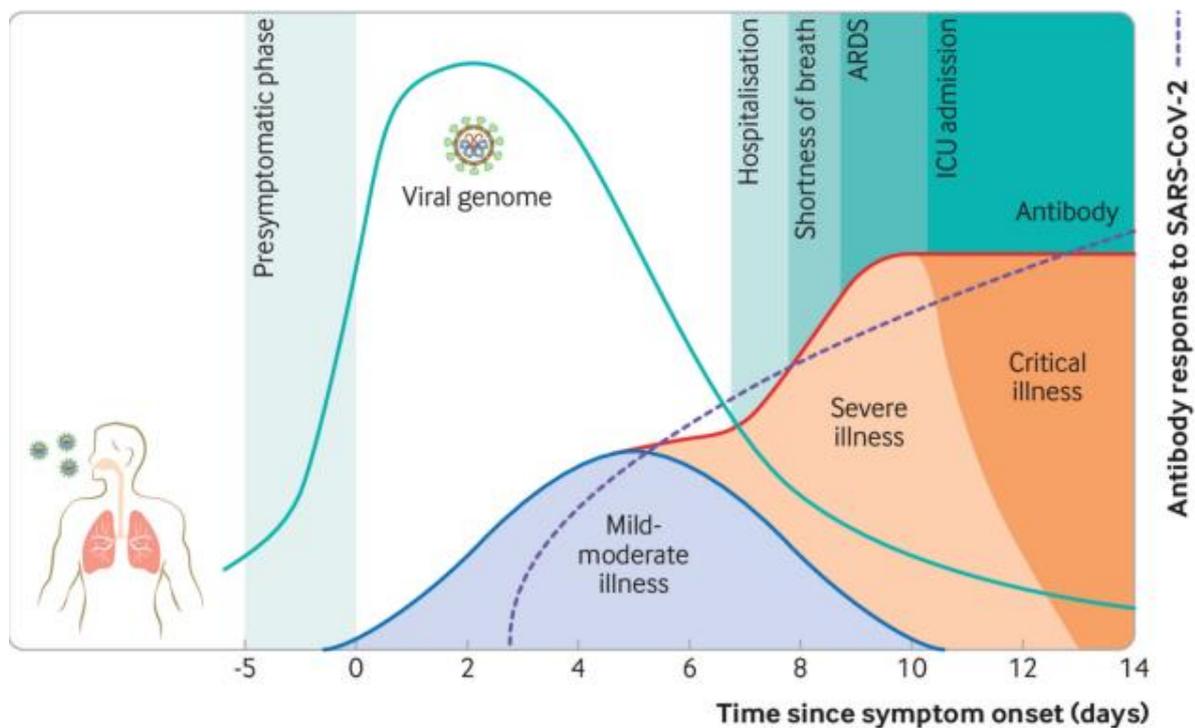


Figure 3 : phase virale et inflammatoire. Source : Cevik 2020, avec autorisation

Testing et suivi des patients : l'expérience du Secteur E

Au début 2020, alors que les informations provenant de Chine étaient peu claires, et que les premiers cas en dehors du pays commençaient à apparaître, les HUG ont décidé de mettre en place un secteur dédié au testing et à la prise en charge des patients suspects ou symptomatiques d'une infection à SARS-CoV-2. Comme il était anticipé que ces patients seraient en grande partie ambulatoires, à l'image des infections virales saisonnières comme la grippe, il a été décidé que la supervision et le staffing en incomberait à l'Unité des Urgences Ambulatoires, qui prend en charge généralement ce type d'affections, sous la supervision du Service de Médecine de Premier Recours. C'est ainsi qu'a débuté l'épopée du Secteur E (nommé ainsi car il y avait déjà des secteurs A, B, C et D au sein des urgences ambulatoires), qui allait être le principal lieu de testing cantonal et d'administration de traitements spécifiques au cours des trois années suivantes.

Les premiers cas à Wuhan (Chine) ont été déclarés le 31.12.2019. Alors que la vague s'étend peu à peu hors des frontières et touche l'Europe, le premier cas est diagnostiqué en Suisse le 25.02.2020, au Tessin, et le premier cas Genevois le 26.02, un patient pauci-symptomatique revenant de Milan et qui sera hospitalisé en isolement. Le Secteur E ouvre le 26.02.2020 et, au gré des vagues et de la charge, se voit adjoindre une tente, puis une seconde, puis finalement une extension en containers à l'automne 2020, ainsi que d'autres secteurs, dédiés au testing du personnel, des patients asymptomatiques avant hospitalisation ou opération chirurgicale, d'une antenne sur le rive gauche...

De son ouverture à sa fermeture début 2023, ces différents secteurs ont pris en charge plus de 250'000 patients, dont environ 1 sur 5 est revenu positif, avec des taux de positivité qui parfois dépassaient les 50%.

Année	Patients	Testés	Positifs
2020	75 454	74 699	13 516
2021	132 185	125 690	14 004
2022	48 784	46 357	21 329
2023	71	48	6
Total	256 494	246 794	48 855
Taux	100%	96%	19%

Table 1 : nombre de patients testés et positifs dans les structures de testing des HUG

(Sources : DPA, HUG)

Cette gestion d'une activité nouvelle a poussé l'équipe supervisant et organisant ces secteurs, dont je faisais partie, à être réactifs, créatifs et inventifs. Il y a par ailleurs eu une dizaine d'algorithmes de testing différents, évoluant au gré des connaissances, des recommandations et des disponibilités matérielles. L'absence de réactifs RT-PCR en suffisance, après quelques semaines de pandémie, a par exemple nécessité de restreindre le testing aux patients les plus suspects et à risque (présence de plusieurs symptômes y compris la fièvre, comorbidités), poussant le Service à développer un service de suivi téléphonique pour les autres patients, CoviCare, qui par la suite a permis de suivre par téléphone des milliers de patients et détecter précocement l'existence de symptômes persistants (Nehme, Braillard et al. 2021).

Cette plateforme de dépistage institutionnel a présenté de nombreux avantages.

Premièrement, en choisissant d'établir le centre de dépistage à une extrémité des bâtiments, en dehors des flux habituels des urgences et des hospitalisations, les HUG ont réduit les contacts entre les patients ambulatoires potentiellement infectés par le SARS-CoV-2, et les autres patients, limitant de ce fait les infections nosocomiales liées au dépistage,

Deuxièmement, cela a permis de protéger le flux des urgences de dizaines de milliers de consultations, en concentrant dans un même lieu les patients symptomatiques d'un syndrome grippal, tout en leur offrant la possibilité d'avoir accès à une consultation médicale aux mêmes standards de qualité que le reste des patients des HUG et à des examens complémentaires usuels (prise de sang, radiographie standard, échographie). Cela a évité une saturation des urgences, et permis un fonctionnement de qualité et en sécurité pour les autres patients.

Troisièmement, en faisant tourner les équipes médico-soignantes entre le secteur de dépistage et les urgences ambulatoires, cela a permis d'inclure un maximum de personnel dans la réponse à la pandémie, et de maintenir un niveau élevé de compétences, non seulement en ce qui concerne le SARS-CoV-2 (épidémiologie, vaccination, traitements spécifiques), mais également les affections habituelles. Les soignants ont notamment été informés quotidiennement des nouvelles directives, recommandations, traitements disponibles. Cela leur a permis de répondre au mieux aux questions des patients, et à faire passer des messages importants, comme les mesures d'hygiène de base ou l'importance de l'isolement quand il était de rigueur.

Quatrièmement, en monitorant quotidiennement le nombre de passage et le taux de positivité, notamment au moyen d'outils informatiques qui ont été développés au cours du temps, les différentes vagues hospitalières ont pu être en partie anticipées, car précédées d'une augmentation du nombre de consultations et du pourcentage de cas positifs. De même, le monitoring des différents variants a permis de suivre leur apparition et leur importance localement, et à adapter les recommandations de traitement en fonction des souches en temps presque réel.

Cinquièmement, cette structure a servi au dépistage de patients pouvant bénéficier d'un traitement spécifique, ainsi qu'à l'administration de ces traitements (cf paragraphe dédié ci-dessous). De même, alors que la pression était très forte sur les places hospitalières, nous avons mis en place une structure de suivi des patients jugés comme inquiétant cliniquement et à la limite de l'hospitalisation. L'idée était de réévaluer précocement les patients fragiles, afin de dépister rapidement une péjoration de leur état. Cela a été l'occasion d'édicter des recommandations pour la prise en charge de patients ambulatoires, et de développer des compétences d'ultrason ciblées sur l'atteinte pulmonaire (Chevallier Lugon, Smit et al. 2021), en collaboration avec nos collègues pneumologues.

Sixièmement, dès la restriction du testing aux patients les plus à risque, nous avons mis en place un formulaire patient (Annexe 1), collectant des données sur les symptômes, les comorbidités, les facteurs d'exposition. Sur le terrain, l'analyse de ces données nous a permis de rapidement détecter l'apparition de nouveaux symptômes tels que l'anosmie. Par ailleurs, leur analyse plus approfondie a servi de base à différents projets de recherche, visant par exemple à caractériser l'association de symptômes avec la probabilité d'un test positif (Spechbach, Jacqueroz et al. 2021), à définir des facteurs prédictifs d'hospitalisation en développant un score de risque afin de mieux suivre les patients ambulatoires (Jacqueroz, Baggio et al. 2021), ou à comparer des stratégies de testing (Baggio, Spechbach et al. 2021).

Enfin, cette plateforme rassemblant sur un même lieu des patients symptomatiques, positifs ou négatifs, avec la possibilité de les suivre cliniquement, a servi de base de recrutement pour de nombreuses études cliniques, allant de la validation de tests diagnostiques rapides (Berger, Nsoga et al. 2021), à la participation avec des essais cliniques randomisés multicentriques, en passant par de l'inclusion de l'entourage de patients testés positifs pour évaluer l'efficacité d'une prophylaxie post-exposition (Labhardt, Smit et al. 2021) .

J'ai eu l'occasion d'être impliqué dans toutes ces différentes facettes de l'activité, participant à l'agencement physique des locaux en réfléchissant à l'organisation des différents flux, réalisant de multiples algorithmes de testing en tenant compte des réalités de terrain (manque de réactifs pour réaliser les RT-PCR de dépistage, par exemple) et des recommandations de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP), accompagnant les équipes sur le terrain dans les différents secteurs de dépistage comme des urgences ambulatoires, créant de nombreux documents de références en participant au groupe Guideline des HUG (guidelines disponibles sur l'intranet des HUG : <https://www.intrahug.ch/groupe/coronavirus-de-la-maladie-covid-19/pages/recommandations-institutionnelles-medico>) , dont l'objectif était d'éditer des recommandations institutionnelles basées sur l'évidence, développant des compétences en échographie pulmonaire pour évaluer les patients suspects de pneumonie COVID-19 et mettant en place une formation hebdomadaire destinée aux médecins internes et chef.fe.s de clinique du service, puis lors de la disponibilité des traitement spécifiques, organisant l'identification des patient.e.s à risque en collaboration avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et supervisant l'administration de ces traitements aux HUG afin d'assurer une disponibilité égale à tout.e patient.e à risque testé positif.ve dans le Canton de Genève, quel que soit le lieu de test.

Traitements des patients ambulatoires

L'objectifs des traitements administrés lors d'une infection au SARS-CoV-2 diffère selon la phase de la maladie : pour les phases précoces, le traitement vise à réduire le risque de progression vers la maladie sévère (hospitalisation/décès), tout en ayant un effet également sur la durée de l'excrétion virale (donc un intérêt de santé publique en réduisant la transmission), et celle des symptômes. Il s'agit généralement d'antiviraux, qui sont détaillés ci-dessous. Pour les phases tardives, brièvement, le traitement agit sur la réponse inflammatoire dérégulée, et consiste principalement en des molécules immunomodulatrices, au premier plan desquelles les corticostéroïdes, associés à des bloqueurs du récepteur de l'IL-6 comme le tocilizumab (études RECOVERY, REMAP-CAP)(Brown, Alazawi et al. 2021) et au baracitinib (étude COV-BARRIER) (Marconi, Ramanan et al. 2021), avec une potentielle place pour l'antiviral remdesivir (*BMJ* living WHO guideline on drugs for covid-19).

Au niveau des traitements précoces, les premiers traitements administrés, en l'absence de molécules spécifiques, ont été du plasma convalescent, avec l'espoir que les anticorps contenus dedans pourraient avoir une efficacité. Les évidences persistent à être contradictoire, puisque l'OMS s'est clairement prononcée contre son usage pour la maladie précoce en décembre 2021 en raison de l'absence d'effet, mais qu'une méta-analyse récente semble montrer une réduction des hospitalisations secondaires (Levine, Fukuta et al. 2023) , bien que l'on puisse se questionner sur le haut taux d'hospitalisation (12.2%) relevé, qui n'est certainement plus comparable à la situation épidémique en 2022-23, avec un taux d'hospitalisation inférieur à 1% (Eales, Haw et al. 2023). Compte tenu des risques associés à cette pratique (infections, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel ou TRALI), du coût de préparation, du doute sur l'efficacité, et d'alternative validées, ce traitement n'a en tout cas jamais fait partie des recommandations de routine aux HUG.

Le premier traitement spécifique disponible a été un cocktail d'anticorps monoclonaux ciblant la protéine S, le casirivimab/imdevimab (Regeneron®), permettant de réduire le nombre de consultation médicales dans l'essai REGN-CoV-2 (Weinreich, Sivapalasingam et al. 2021). Ce traitement a par ailleurs été popularisé après que Donald Trump, alors président des Etats-Unis d'Amérique, en ait bénéficié fin 2020. D'autres anticorps monoclonaux ont été développés, par exemple le bamlanivimab, qui a montré une efficacité dans l'essai BLAZE-1 (Chen, Nirula et al. 2021), ou le sotrovimab dans l'essai COMET-ICE (Gupta, Gonzalez-Rojas et al. 2021). Cependant ces traitements se sont rapidement révélés sensibles à l'apparition de variants viraux, au point de perdre rapidement de l'efficacité : le Regeneron® et le bamlanivimab dès l'apparition du variant Omicron (Dejnirattisai, Huo et al. 2022), le sotrovimab avec le sous-variant Omicron BA.2 (Takashita, Kinoshita et al. 2022, Huygens, Oude Munnink et al. 2023), impliquant leur retrait de l'arsenal thérapeutique standard.

Dans la famille des antiviraux à action directe, le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), qui cible la protéase virale, est le premier antiviral à avoir montré une forte réduction de la progression à la maladie sévère (Hammond, Leister-Tebbe et al. 2022). Il est maintenant fortement recommandé pour les patient.e.s à haut risque, principalement l'immunosuppression, telle que définie notamment par la Société Suisse d'Infectiologie (recommandations de la SSI, datées du 12.10.2023) ; il y a par ailleurs une recommandation plus faible pour les patient.e.s à risque modéré, et n'est pas recommandé pour les patient.e.s à bas risque.

Le remdesivir, un analogue nucléosidique, est également recommandé, mais avec un niveau d'évidence plus faible, chez les patient.e.s à haut risque (Gottlieb, Vaca et al. 2022) (positionnement SSI) ; il n'est en revanche plutôt pas recommandé pour les patient.e.s à risque modéré.

Les évidences sur le monupiravir, également un analogue nucléosidique, sont plus mitigées. Bien que le traitement soit sûr et bien toléré (Khoo, Fitzgerald et al. 2021), l'essai MOVE-OUT a été peu conclusif : les données intermédiaires laissaient penser à une efficacité importante, mais les données finales n'ont pas confirmé cette efficacité et n'ont montré qu'un effet modéré (Jayk Bernal, Gomes da Silva et al. 2022); cette absence d'efficacité a été confirmée dans l'étude PANORAMIC (Khoo, FitzGerald et al. 2023). L'évidence sur l'élimination virale est également non conclusive (Khoo, FitzGerald et al. 2023). Swissmedic n'a d'ailleurs pas autorisé ce traitement en Suisse, au contraire de la FDA.

Finalement l'ensitrelvir, un inhibiteur spécifique de la protéase du SARS-CoV-2 a été développé après le début de la pandémie (Unoh, Uehara et al. 2022). Une étude de phase 2a sur un vingtaine de patients par bras a montré une diminution plus rapide de la charge virale entre J0 et J4 par rapport à un placebo (Mukae, Yotsuyanagi et al. 2022) ; la phase 2b a confirmé ces résultats sur une centaine de patients par bras, mais sans effet sur un score représentant la durée et l'intensité de 12 symptômes du COVID-19 (Mukae, Yotsuyanagi et al. 2023) ; la phase 3 a inclus près de 350 patients par bras, et a montré une réduction d'environ 24 heures de la durée d'un composite de 5 symptômes caractéristiques du COVID-19 (nez obstrué ou écoulement nasal, mal de gorge, toux, sensation de chaleur ou de fièvre, fatigue), de 8 à 7 jours environ (Yotsuyanagi, Ohmagari et al. 2024).

D'autres molécules ont également été testées. Si des données de 2021, dans un randomisé de phase 2, ouvert, laissaient penser à une efficacité du budesonide significative sur la durée des symptômes et une tendance à la réduction des hospitalisations (Ramakrishnan, Nicolau et al. 2021, Yu, Bafadhel et al. 2021), une récente étude randomisée contrôlée comparant le fluticasone, un autre corticostéroïde inhalé, à un placebo n'a pas démontré de différence sur la durée des symptômes, les hospitalisations ou les décès (Boulware, Murray et al. 2023) . L'irrigation nasale d'eau de mer a été démontrée réduisant la durée d'excrétion virale chez des patients paucisymptomatiques (Cegolon, Mastrangelo et al. 2022), ce qui pourrait s'expliquer de manière mécanique, mais il n'y a aucune donnée sur le suivi individuel des patient.e.s.

Il n'y a en revanche aucune place pour l'hydroxychloroquine, la fluvoxamine (Reis, Dos Santos Moreira-Silva et al. 2022), la colchicine (Eikelboom, Jolly et al. 2022, Saenz-Aldea, Salgado-Barreira et al. 2023), l'ivermectine (Naggie, Boulware et al. 2023), le lopinavir/ritonavir (Alhumaid, Mutair et al. 2020, Kaizer, Shapiro et al. 2023) dans le traitement de la maladie précoce. Dans les premiers mois de la pandémie, devant l'absence de traitement disponible et le nombre très important de décès, notamment chez les patients les plus âgés et les plus fragiles, plusieurs de ces molécules ont été administrées sans base scientifique de leur activité et en dehors de tout essai clinique. L'exemple de l'hydroxychloroquine est à cet égard édifiant, étant même devenu une quasi affaire d'état en France au printemps 2020, avec d'ardent supporters, emmenés par le Pr Didier Raoult, et détracteurs de ce traitement, se basant sur des données parcellaires semblant montrer une efficacité dans le traitement précoce (Million, Lagier et al. 2020); les autorités médicales se déchirent aussi, la Food and Drug Administration (FDA) américaine de même que l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) française l'autorisant initialement, au contraire de l'Agence Européenne du Médicament (AEM), alors que l'OMS soutient la position de l'AEM, arguant du manque de preuves (Jaffe 2020). Divers méta-analyses finiront par démontrer l'absence d'efficacité du traitement d'hydroxychloroquine, aussi bien en traitement précoce qu'en traitement de la maladie sévère (Kashour, Riaz et al. 2021, Mitja, Reis et al. 2023), et démontreront même un excès de mortalité allant jusqu'à 11% chez les patients traités (Axfors, Schmitt et al. 2021). Son utilisation sera associée à une surmortalité importante, estimée à près de 17'000 décès lors de la première vague dans 6 pays (États-Unis, France, Belgique, Italie, Espagne, Turquie) (Pradelle, Mainbourg et al. 2024), démontrant à quel point l'utilisation d'un traitement hors autorisation à large échelle, notamment le repositionnement d'une molécule avec un faible niveau d'évidence, présente des risques, même au plus fort d'une période aussi critique que la première vague pandémique.

Rôle du Secteur E dans les traitements précoces

Au sein du Secteur E, nous avons participé en première ligne à la sélection et à l'administration de traitements spécifiques. Le formulaire rempli par chaque patient nous permettait d'évaluer le risque individuel, et de reconvoquer pour administration du traitement ceux dont le résultat était positif. De même, les patients testés positivement dans un autre centre étaient contactés par le service du médecin

cantonal du Canton de Genève, qui en présence de facteurs de risque, transmettait les noms à CoviCare qui se chargeait d'organiser l'administration du traitement au Secteur E.

A partir de juin 2021, nous avons administré occasionnellement du Regeneron®, puis plus régulièrement depuis octobre 2021 et le pic d'infections dues à la 5^e vague. Cependant, avec l'apparition dès novembre 2021 du variant Omicron, nous avons changé de molécule pour le sotrovimab, et dès le printemps 2022 pour le Paxlovid®. Au total nous avons pris en charge et traité près de 700 patients, pour lesquels un suivi virologique et téléphonique a été instauré jusqu'à négativation de la charge virale et disparition des symptômes.

Molécule	casirivimab/imdevimab	sotrovimab	nirmatrelvir/ritonavir	remdesivir
Nombre de patients traités	108	258	200 environ	100 environ

Table 2 : traitements spécifiques administrés au Secteur E

Bien que des traitements efficaces prévenant la maladie sévère existent actuellement et soient recommandés, ils possèdent cependant d'importantes limitations :

- Le nirmatrelvir/ritonavir interagit avec de nombreux traitements, notamment les immunosuppresseurs comme le tacrolimus, les anticoagulants oraux et les statines, contre-indiquant son utilisation dans tout un groupe de patients
- Le remdesivir ne possède pas d'interactions majeures, et peut maintenant être administré même en cas de fonction rénale fortement abaissée, mais nécessite une administration intra-veineuse sur plusieurs jours, ce qui le rend peu pratique, et consomme passablement de ressources médico-soignantes.

De même, ces deux traitements sont très coûteux, parfois peu disponibles, et surtout non accessibles en dehors des pays développés. Une alternative avec un traitement simple, largement disponible, bon marché, per os, et n'interagissant pas avec les traitements fréquents reste donc d'actualité.

Dobésilate de calcium comme potentiel traitement du SARS-CoV-2

Le dobésilate de calcium est une molécule vasoprotectrice, disponible sur le marché depuis les années 70, avec une indication reconnue par Swissmedic pour la microangiopathie (en particulier la rétinopathie

diabétique), l'insuffisance veineuse des membres inférieurs, et le syndrome hémorroïdaire (<https://swissmedicinfo.ch/ViewMonographie>). Avec plus de 50 ans de recul sur le marché depuis sa commercialisation, cette molécule possède un profil de sécurité établi et bien étudié (Allain, Ramelet et al. 2004, Rabe, Ballarini et al. 2016) . D'autre part, il n'y a pas d'interaction notable décrite avec la plupart des traitements habituels, rendant cette molécule intéressante chez les patients polymédiqués.

L'effet du dobésilate de calcium sur l'infection à SARS-CoV-2 peut être envisagé à deux niveaux. Premièrement, au niveau de l'infection de la cellule par le virus SARS-CoV-2. D'une part, le SH a été démontré essentiel pour l'infection de SARS-CoV-2 dans la cellule (Clausen, Sandoval et al. 2020, Bermejo-Jambrina, Eder et al. 2021). Plusieurs études ont confirmé que c'était une cible valable pour réduire l'infection, soit en déplaçant le SH, soit via des molécules interférant avec le SH (Zhang, Chen et al. 2020, Suryawanshi, Patil et al. 2021, Yue, Jin et al. 2021). Certaines molécules déjà commercialisées, comme l'héparine, ont montré des effets *in vitro*, y compris sur des cellules nasales (Lee, Suryadinata et al. 2022) . Cette stratégie n'a cependant démontré aucune efficacité *in vivo*, que cela soit sur les stades précoces de l'infection (charge virale), ou tardif (progression à la maladie sévère). L'essai clinique OVID, un essai randomisé, multicentrique, de phase 3, sur 472 patients, évaluant l'effet de l'enoxaparine en thromboprophylaxie chez des patients ambulatoires symptomatiques du COVID-19, n'a par exemple démontré ni d'effet sur la durée des symptômes, ni sur la progression à la maladie sévère (définie comme hospitalisation et décès) (Barco, Voci et al. 2022, Voci, Gotschi et al. 2023). Un tel manque d'efficacité pourrait survenir de l'absence de la molécule active aux sites de l'infection précoce, tels que les muqueuses nasales et buccales (Kumar, Arora et al. 2020). Il n'y a en effet pas de données sur la biodisponibilité de l'enoxaparine ou de l'héparine administrée de manière sous-cutanée dans ces tissus, et l'administration intranasale d'héparine, bien que réduisant l'attachement du SARS-CoV-2 aux cellules nasales *ex vivo* (Eder, Bermejo-Jambrina et al. 2022), n'a pas été corrélée à une quelconque efficacité clinique

De son côté, le dobésilate de calcium réduit la voie de signalisation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) en interférant avec le site de liaison au sulfate d'héparan (SH) (Njau, Shushakova et al. 2020). Etant donné que l'infection à SARS-CoV-2 se fait d'une manière dépendante du SH (Clausen, Sandoval et al. 2020, Bermejo-Jambrina, Eder et al. 2021), il existe un rationnel pour penser que le dobésilate de calcium puisse interférer avec

l'infection des cellules-hôtes. Cet effet potentiel est renforcé par des résultats *in vitro*, utilisant des particules lentivirales pseudotypées, démontrant que le dobésilate de calcium interfère avec la liaison de la protéine « spike » (S) du SARS-CoV-2 au SH, et réduit significativement l'internalisation de la protéine S dans des cellules endothéliales de culture (Kiyani, Schultalbers et al. 2022).

D'autre part, le virus SARS-CoV-2 utilise une protéase sérine-thréonine (TMPRSS2) pour primer la protéine S1 et ainsi faciliter l'attachement au récepteur ACE-2 et l'entrée dans la cellule (Hoffmann, Kleine-Weber et al. 2020, Katopodis, Anikin et al. 2020) . Le facteur de croissance des fibroblastes (*fibroblast-growth factor*, FGF) induit l'activation de TMPRSS2, et favorise ainsi l'infection virale de la cellule-hôte, comme démontré par exemple pour le virus de l'herpès (Baird, Florkiewicz et al. 1990, Kaner, Baird et al. 1990). Le dobésilate de calcium possédant des propriétés établies d'inhibition du FGF (Fernandez, Cuevas et al. 2010), il pourrait aussi agir sur cette voie d'internalisation virale en réduisant l'activation de TMPRSS2.

Deuxièmement, bien que le SARS-CoV-2 infecte en premier les cellules épithéliales du tractus respiratoire, il peut aussi infecter d'autres types cellulaires, en particulier les cellules endothéliales, affectant ainsi de nombreux organes en-dehors des poumons, et menant à des lésions respiratoires, cardiaques, rénales ou cérébrales menaçant le pronostic vital (Chen, Zhang et al. 2020, Kumar, Arora et al. 2020, Varga, Flammer et al. 2020). En effet les patients atteints de comorbidités chroniques impactant la fonction endothéliale (ex : obésité, hypertension, diabète, maladies cardiovasculaires) ont été démontrées plus à risque d'une infection à SARS-CoV-2 sévère ou fatale, puisque que l'infection à SARS-CoV-2 aggrave la dysfonction endothéliale sous-jacente (Amraei and Rahimi 2020, Guan, Liang et al. 2020, Zaim, Chong et al. 2020, Zhou, Yang et al. 2020) . L'infection à SARS-CoV-2 peut également mener à une tempête cytokinique, via l'activation de cellules immunitaires et l'induction de la sécrétion de cytokines inflammatoires ou de chimiokines (Fajgenbaum and June 2020, Mahmudpour, Roozbeh et al. 2020).

Cette hypothèse fournit un rationnel pour des traitements stabilisateurs de l'endothélium et diminuant la perméabilité capillaire. Le dobésilate de calcium, dans son indication de base, est justement utilisé comme un stabilisateur de l'endothélium, et plusieurs études ont démontré une réduction de la dysfonction endothéliale et de l'inflammation (Zhou, Yuan et al. 2017), possiblement au travers de

l'augmentation de la production de l'oxide nitrique (NO) (Suschek, Kolb et al. 1997), et la diminution de la perméabilité capillaire (Bayer J. 1980).

Ce double effet possible du dobésilate de calcium démontre donc un rationnel intéressant pour agir à la fois sur la phase précoce (infectieuse) de l'infection, et la phase tardive (inflammatoire).

Finalement, bien que les traitements antiviraux actuellement disponibles semblent rester efficaces contre les différents variants (Pochtovyi, Kustova et al. 2023), au contraire des anticorps monoclonaux qui n'ont probablement plus d'avenir, il n'est pas exclu que de futurs variants développent des résistances à ces molécules également. Disposer d'un traitement qui ne cible non pas directement le pathogène, mais un cofacteur de la cellule-hôte indispensable à son infectivité, est une approche intéressante rendant le traitement nettement plus résistant à l'émergence de variants insensibles, puisque des mutations dans les facteurs de l'hôte sont improbables. De même, puisque les virus du même genre utilisent souvent des facteurs des mêmes voies d'entrée, comme les coronavirus et le SH (Li 2016), cette approche ciblant l'hôte pourrait permettre de développer des inhibiteurs à plus large spectre. Des exemples d'une telle approche dans un contexte d'infection virale existent déjà, comme l'alisporivir, une molécule qui se lie à la cyclophiline A de l'hôte, et interfère avec l'infection du virus de l'hépatite C (Coelmont, Hanouille et al. 2010, Gallay and Lin 2013).

Ces différents points (sécurité et facilité d'administration, données précliniques sur une réduction de l'infection via une interaction avec VEGF, possible rôle modulateur sur la phase inflammatoire, développement de résistances moins probable) font du dobésilate de calcium un candidat intéressant comme traitement de l'infection par SARS-CoV-2.

Cependant, avant de débiter une étude de phase II ou III, nous avons débuté par une étude pilote, visant à évaluer la biodisponibilité et la pharmacocinétique du dobésilate de calcium dans la salive et la muqueuse nasale, lieu du premier contact entre l'hôte et le SARS-CoV-2 (Harrison, Lin et al. 2020), afin de renforcer encore le rationnel d'utiliser cette molécule comme un traitement précoce.

Résumé des articles en annexe

Pharmacokinetics of calcium dobesilate in the nasal mucosal tissue, saliva and blood of patients : CaDoBio study (Calcium Dobesilate Bioavailability) (en cours de finalisation pour une soumission à Antimicrobial Agent and Chemotherapy)

Cet article rapporte les résultats de l'étude pilote, visant à évaluer et quantifier la présence de dobésilate de calcium dans la salive et les muqueuses nasales. L'étude porte sur deux groupes de patients : d'une part des patients déjà sous traitement de dobésilate de calcium selon les indications validées par Swissmedic, et d'autre part des patients « naïfs », chez qui un traitement a été débuté dans le cadre de l'étude, tout en respectant les indications validées par Swissmedic. Dans les deux groupes, des prélèvements sanguins, salivaires et de la muqueuse nasale (au moyen d'un brossage nasal) ont été réalisés avant la prise du traitement (taux résiduel), et 4 et 8h après la prise du traitement. Dans le cas des patients naïfs, ces mêmes prélèvements débutaient le premier jour du traitement et étaient répétés 1,3 et 7 jours ensuite. Les différents points de mesure ont été déterminés en fonction du taux-pic et de la demi-vie attendus, basées sur les données de commercialisation, et une étude pharmacocinétiques des années 70 (Benakis 1974). Dans les deux groupes, le dobésilate de calcium est détecté dans la salive et la muqueuse nasale, et ce aussi rapidement que 4h après la première prise chez les patients naïfs, renforçant le rationnel d'utiliser le dobésilate de calcium comme traitement précoce de l'infection à SARS-CoV-2. Néanmoins, les doses détectées dans la salive sont plus faibles (environ 200 fois moins que dans le plasma) qu'attendues, pour une molécule hydrophile comme le dobésilate de calcium. De même, les concentrations détectées dans la muqueuse nasale sont extrêmement faibles, posant la question de la technique de détermination de la concentration (normalisation par rapport à la quantité de protéine prélevées).

Study protocol for assessment of the efficacy of calcium dobesilate versus placebo on SARS-CoV-2 viral load in outpatients with COVID-19 (CADOVID Study): a randomised, placebo-controlled, double-blind, monocentric phase II trial (publié dans BMJ Open le 28.03.2024)

Cet article décrit le protocole développé pour une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité du dobésilate de calcium sur le charge virale SARS-CoV-2 chez des patients ambulatoires. Brièvement, 74 patients de plus de 16 ans, avec des symptômes datant

de moins de 5 jours, une charge virale élevée (déterminée comme un résultat de RT-PCT avec une CT<25), sans indication à un traitement spécifique ou critère d'hospitalisation, et à l'exclusion de femmes allaitantes, sont attribués de manière aléatoire (randomisation par bloc de 4) au bras dobésilate de calcium ou placebo. Les patients dans le bras intervention reçoivent 2 capsules de 500mg de dobésilate de calcium deux fois par jour, et dans le bras placebo 2 capsules correspondantes de mannitol, deux fois par jour. La durée de traitement est de 7 jours pour les 2 bras, et est suivie d'une période d'observation de 77 jours sans traitement. Des RT-PCR SARS-CoV-2 sont réalisées à J1 (avant le début du traitement), à J4, à J8 et à J21, afin de quantifier les charges virales. Le critère de jugement principal est la diminution de la charge virale à J4 par rapport à la baseline. Le ratio de participants avec un résultat négatif à chaque point est également déterminé. Le timing des différentes mesures a été déterminé en fonction de l'expérience clinique du suivi de charge virale de patients diagnostiqués, et en accord avec ce qui a été fait dans d'autres études cliniques, notamment pour les antiviraux molnupiravir (Fischer, Eron et al. 2022) ou nirmatrelvir/ritonavir (Hammond, Leister-Tebbe et al. 2022) , ou les anticorps monoclonaux (Weinreich, Sivapalasingam et al. 2021), sachant que la décroissance virale est plus rapide dans une population immune comme celle de 2022-23, et avec le variant Omicron, prédominant dans la même période. Une mesure plus précoce, par exemple à J3, aurait été envisageable, mais l'état d'équilibre du traitement de dobésilate est atteint après 3 jours de prise, cette mesure serait survenue avant d'avoir un taux stable et maximal. Le traitement est cependant poursuivi pour 7 jours, afin d'évaluer l'effet sur la charge virale après une semaine de traitement. La taille de l'échantillon a été déterminée pour détecter une différence de diminution de la charge virale d'1 log (ou 3 cycles d'amplification RT-PCR – CT). Les participants remplissent également un questionnaire quotidien en ligne, évaluant les symptômes, la prise de température, les traitements concomitants, et les effets indésirables, ainsi qu'à J1, J21 et J84 jours, un questionnaire supplémentaire sur les symptômes persistants.

Des échantillons optionnels (prise de sang, brossage nasal) sont aussi prévus, afin de doser différents marqueurs inflammatoires, et de réaliser une analyse du transcriptome de la muqueuse nasale.

Discussion

Quatre ans après le début de la pandémie, et malgré la fin de l'état d'urgence sanitaire mondiale annoncé par l'OMS le 5 mai 2023, le SARS-CoV-2 continue de circuler et d'entraîner des répercussions sanitaires considérables, en Suisse et dans le monde. Début novembre 2023 en effet, plus de 7 millions de décès avaient été attribués au COVID-19, dont près de 2.3 millions en Europe (sources : OMS, <https://covid19.who.int/>, consulté le 09.11.2023). La Suisse rapporte plus de 14'000 décès liés au COVID-19, principalement chez les patients >65 ans (source : OFSP, www.covid19.admin.ch, consulté le 09.11.2023). Bien que les pneumonies sévères à SARS-CoV-2 soient maintenant devenues peu fréquentes grâce à l'immunité accrue de la population, les contaminations et les hospitalisations dues au COVID-19 sont actuellement en phase ascendante, avec au cours des 2 dernières semaines un doublement des patients COVID-19 hospitalisés (d'une cinquantaine le 27.10.2023 à plus de 100 dès le 08.11.2023), et la réapparition de plusieurs décès liés au COVID-19 (source : dashboard des HUG, consulté le 09.11.2023).

La maladie continue donc d'entraîner des répercussions considérables, à la fois au niveau sanitaire avec un impact non négligeable sur les systèmes de santé, et au niveau économique, avec de l'absentéisme chez les personnes trop symptomatiques pour venir travailler. Par ailleurs, le COVID long ou persistant reste un problème de santé majeur, qui va très certainement perdurer au gré des prochaines vagues d'infection (Davis, McCorkell et al. 2023). Cette affection concerne actuellement près de 50 millions de personnes dans le monde, causant une importante morbidité étant donné l'absence de traitement spécifique identifié pour le moment, et un poids économique majeur lié à l'absentéisme engendré chez une partie des malades.

Il est très probable que le virus reste présent au cours des prochaines années, probablement même éternellement, et il est donc évident qu'il faille continuer à s'adapter et à vivre avec.

Les stratégies vaccinales, qui ont initialement et fort heureusement porté leurs fruits en permettant de réduire drastiquement les formes sévères du COVID-19, notamment respiratoires (Polack, Thomas et al. 2020, Baden, El Sahly et al. 2021, Jara, Undurraga et al. 2021) , semblent atteindre leurs limites, de par la diminution progressive de l'immunité (Hall, Foulkes et al. 2022), l'apparition de nouveaux variants diminuant l'efficacité des vaccins (Hacisuleyman, Hale et al. 2021), et une certaine lassitude s'installant

dans la population à risque faible ou modéré de maladie sévère. Le risque d'apparition de nouveaux variants, échappant à l'immunité collective actuelle, est également présent.

Les besoins pour un traitement de la maladie précoce SARS-CoV-2 sont là, et vont perdurer, avec à terme des populations-cibles qui pourraient ressembler à celles traitées par l'oseltamivir (Tamiflu®) dans le cadre de l'infection par Influenza. Les traitements actuellement disponibles présentent des limitations, que ce soit en raison du prix, des interactions médicamenteuses, ou de la voie d'administration. La disponibilité d'un traitement qui soit pris oralement, sans interaction notable avec la plupart des traitements concomitants, largement disponible, abordable financièrement, et avec un recul de mise sur le marché de plusieurs dizaines d'années, et qui plus est moins sensible à l'émergence de nouveaux variants, serait évidemment un atout dans la lutte contre le SARS-CoV-2.

Avancées générées par le travail de thèse

Ce travail de thèse m'a permis premièrement de décrire et résumer les nombreuses activités cliniques dans lesquelles j'ai été impliquées lors de la pandémie SARS-CoV-2, incluant la surveillance épidémique de la pandémie, la rédaction de protocoles, l'organisation et la gestion d'un secteur de dépistage, l'identification de patients à risque de maladie sévère et l'administration de traitements précoces chez plusieurs centaines de ces patients ambulatoires, ayant ainsi contribué à la préservation des capacités hospitalières.

Deuxièmement et d'un point de vue de recherche clinique, ce travail a cherché à démontrer l'intérêt d'un traitement repositionné, le dobésilate de calcium comme traitement de l'infection aiguë à SARS-CoV-2 chez des patients ambulatoires, en s'articulant de manière séquentielle, avec deux projets de recherche distincts mais consécutifs. Avant de précéder à une étude de phase IIb ou III, longue et coûteuse il nous a semblé essentiel de renforcer le rationnel de ce traitement.

La première partie (étude Cadobio) a démontré la présence de la molécule dans les tissus principalement touchés par l'infection, à savoir la salive et la muqueuse nasale, ce qui représente une première pour un traitement repositionné. En effet, la grande majorité des traitements repositionnés ayant démontré une efficacité in vitro, comme l'héparine (Tandon, Sharp et al. 2021, Lee, Suryadinata et al. 2022), l'hydroxychloroquine (Liu, Cao et al. 2020, Yao, Ye et al. 2020), n'ont pas confirmé l'efficacité supposée lors d'essais cliniques randomisés (Axfors, Schmitt et al. 2021, Barco, Voci et al. 2022, Voci, Gotschi et

al. 2023). Dans l'exemple de l'héparine, s'il y a plusieurs études ayant étudié la pharmacocinétique plasmatique après une administration intranasale (Harris, Boyet et al. 2022) , l'inverse n'existe pas. Ceci nous a conforté dans la réalisation d'une étude de phase IIb.

La deuxième partie (protocole Cadovid) décrit le protocole choisi pour évaluer l'efficacité potentielle du dobésilate de calcium sur la charge virale lors des infections précoces. Le design choisi est pragmatique, nécessitant peu de visites en présentiel, complétées par un questionnaire quotidien en ligne, ce qui rend l'étude réalisable alors même que le COVID-19 s'intègre progressivement aux maladies usuelles, et que les participants ne sont plus en isolement mais au travail, et donc moins disponibles et disposés à se rendre quotidiennement à des visites de suivi en présentiel.

Perspectives

L'étude CADOVID a débuté en juin 2022, et le recrutement a progressé régulièrement au cours des mois qui ont suivi. Cependant, la fermeture du secteur de dépistage des HUG, liée à l'arrêt du remboursement des tests de dépistage début 2023, a largement réduit le nombre de personnes se faisant tester, et par là même de potentiels participants, conduisant à un fort ralentissement du recrutement (aucun patient en janvier-février, 2 en mars, 1 en avril-mai-juin), malgré une campagne de promotion auprès des collaborateurs des HUG, à l'Université de Genève et sur les réseaux sociaux. Finalement, la remontée récente des cas nous a permis d'inclure les derniers patients au cours de l'automne 2023, avec le 74^e et dernier patient inclus et réalisant le test RT-PCR de J4 (critère de jugement principal) en date du 10.11.2023. La dernière visite aura lieu fin janvier 2024, nous permettant ensuite de geler la base de données, de désaveugler les participants, et d'analyser les résultats, qui devraient être disponibles à la fin de l'été 2024.

Les résultats sur les marqueurs inflammatoires, pour lesquels environ 45 patients ont accepté les prélèvements optionnels, devraient être disponibles également à la fin 2024.

Si l'étude montre un effet du dobésilate de calcium sur la réduction de la charge virale, ou sur la durée des symptômes, cela confirmera le rationnel supposé de l'étude. Au vu du très large profil de sécurité de la molécule, et de sa disponibilité actuelle sur le marché, il est possible qu'elle soit utilisée chez les patients à bas risque, de manière off-label, à la manière du budésonide dans certaines recommandations. Cependant, une éventuelle efficacité sur la progression vers la maladie sévère ne pourra pas être démontrée dans le format d'étude actuel, au vu du nombre insuffisant de patients inclus.

De même, l'utilisation chez les patients à haut risque ayant une indication validée au remdesivir ou au Paxlovid ® ne sera pas possible basée sur les données récoltées. Il faudrait un autre essai clinique randomisé visant à étudier spécifiquement la progression à la maladie sévère (hospitalisation/décès). En tenant compte du faible taux actuel de complications (environ 1%), et considérant une réduction du risque comparable à celle des autres molécules disponibles (environ 65% de réduction du risque), il faudrait près de 2000 patients dans chaque bras pour une erreur alpha de 5% et une puissance de 80%. Au vu des stratégies actuelles de test, et de la normalisation du COVID-19 dans la société, cela semble difficilement envisageable.

L'absence complet d'effet pourrait avoir plusieurs explications, comme le choix de la magnitude de l'effet attendu ou de la temporalité des prélèvements, mais mettrait très probablement fin au projet. En effet, imaginer refaire une étude en modifiant les différents paramètres ou la taille de l'échantillon semble peu raisonnable dans les conditions actuelles, avec des infections peu testées. La piste qui pourrait rester à étudier, et qui serait moins dépendante de la circulation du virus, serait un éventuel effet sur le COVID persistant, pour lequel il y a malheureusement un potentiel de patients importants, et l'absence de traitement validé.

Conclusions

Ce travail de thèse, basé sur une implication de terrain et des questions cliniques, a permis de développer un projet de recherche construit sur une étude pilote, puis développé en un essai clinique. D'un point de vue médical, cet essai permettra peut-être d'ajouter une molécule simple à utiliser, peu chère, à l'arsenal thérapeutique existant.

D'un point de vue scientifique, cela a été l'occasion pour moi d'écrire deux protocoles de recherche distincts, de défendre un projet auprès d'une entreprise pharmaceutique afin d'obtenir un financement, et de participer à un essai clinique randomisé, avec tout ce que cela implique de rigueur et de sérieux, mais aussi, parfois, d'impatience, par exemple quand le remboursement des tests a été interrompu et que le recrutement de participants dans l'essai clinique s'est fortement ralenti. Il a fallu faire preuve d'ingéniosité et de persévérance pour inclure les derniers participants, et cela a fini par payer.

D'un point de vue personnel, la pandémie COVID a par ailleurs été une opportunité de participer à la réponse institutionnelle à la crise que nous avons traversée, que cela soit sur le terrain auprès des équipes, en termes de management et de supervision d'équipe, de création d'algorithmes de prise en

charge (qui parfois changeaient 2x par jour !), d'interaction avec les collègues des spécialités (infectiologie, pneumologie notamment), de développement d'un enseignement en échographie pulmonaire

Finally, this pandemic has been revealing of the central role of primary care medicine, which, through its reactivity, its flexibility, its capacity for innovation, has been able to assume its responsibilities and take a preponderant part in the care of patients, taking them into charge as soon as the diagnosis, accompanying them from the onset of the acute disease, administering early treatments as needed, and continuing the follow-up afterwards, sometimes for months for those and those who need it.

Remerciements

Ce travail de thèse est né initialement dans la continuité de la réponse clinique à la pandémie de SARS-CoV-2, dans l'idée que des traitements simples, bons marchés, et faciles à administrer, pouvaient avoir leur place, et que nous pouvions y jouer un rôle direct. C'est également l'aboutissement de collaborations diverses et enrichissantes, à la fois avec des collègues du service, d'autres services des HUG, et de l'extérieur.

Je remercie en premier lieu mes collègues directs, le Pr Idris Guessous, mon directeur de thèse, pour son soutien continu, à la fois dans les processus cliniques, réglementaires et académiques de ce projet de recherche, ainsi que le Dr Hervé Spechbach, pour m'avoir en premier lieu intégré dans l'équipe de l'UUA, quelques mois avant le début de la pandémie SARS-CoV-2, puis accompagné et formé à différents aspects touchant au management d'unité et de projets de recherche ; la Dre Chloé Chevallier-Lugon, pour son implication dans différents projets de terrain.

Je remercie également les différentes équipes qui nous ont soutenu dans ce projet : l'équipe de recherche de la Pr Alexandra Calmy, principalement les Dr Yvan Gosmain, Pilar Ustero Alonso, et Oksana Fiammingo, sans qui cette étude clinique aurait été bien plus difficile à réaliser ; l'équipe du Centre de Recherche Clinique, qui nous a soutenu tant pour la partie statistique (Pr Thomas Perneger, Dr Maël Barthoulot) que pour la partie clinique de Cadobio (Dr Alain Matthey, Roseline Merlet-Violet) ;

Je remercie les Dr Lorenz Lehr, Daniel Zing, Christian Pasquali, Edouard Baulier, d'OM Pharma, ainsi que le Dr Giacomo Gastaldi, alors au Service de diabétologie des HUG, pour les discussions initiales sur le projet de recherche en avril 2020 déjà, les brainstormings et discussions régulières par la suite, et l'aide sur l'accessibilité aux patients de l'étude Cadobio ainsi qu'à la molécule pour l'étude Cadovid.

Finalement je remercie mon épouse Isabella, mes enfants Emilie, Lucie et Livia, ainsi que mes parents et beaux-parents, pour leur soutien inconditionnel tout au long de ma formation, leur patience et leur compréhension, quand il a fallu travailler des week-ends entiers, qui ont rendu possible ce projet de recherche et ce travail de thèse.

Références

- Alhumaid, S., A. A. Mutair, Z. A. Alawi, N. Alhmeed, A. R. Z. Zaidi and M. Tobaiqy (2020). "Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir for Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Trop Med Infect Dis* **5**(4).
- Allain, H., A. A. Ramelet, E. Polard and D. Bentue-Ferrer (2004). "Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids." *Drug Saf* **27**(9): 649-660.
- Amraei, R. and N. Rahimi (2020). "COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction." *Cells* **9**(7).
- Andres, C., A. Gonzalez-Sanchez, M. Jimenez, E. Marquez-Algaba, M. Pinana, C. Fernandez-Naval, J. Esperalba, N. Saubi, J. Quer, A. Rando-Segura, M. Miarons, M. G. Codina, I. Ruiz-Camps, T. Pumarola, P. Abrisqueta and A. Anton (2023). "Emergence of Delta and Omicron variants carrying resistance-associated mutations in immunocompromised patients undergoing sotrovimab treatment with long-term viral excretion." *Clin Microbiol Infect* **29**(2): 240-246.
- Axfors, C., A. M. Schmitt, P. Janiaud, J. Van't Hooft, S. Abd-Elsalam, E. F. Abdo, B. S. Abella, J. Akram, R. K. Amaravadi, D. C. Angus, Y. M. Arabi, S. Azhar, L. R. Baden, A. W. Baker, L. Belkhir, T. Benfield, M. A. H. Berrevoets, C. P. Chen, T. C. Chen, S. H. Cheng, C. Y. Cheng, W. S. Chung, Y. Z. Cohen, L. N. Cowan, O. Dalgard, E. V. F. F. de Almeida, M. V. G. de Lacerda, G. C. de Melo, L. Derde, V. Dubee, A. Elfakir, A. C. Gordon, C. M. Hernandez-Cardenas, T. Hills, A. I. M. Hoepelman, Y. W. Huang, B. Igau, R. Jin, F. Jurado-Camacho, K. S. Khan, P. G. Kremsner, B. Kreuels, C. Y. Kuo, T. Le, Y. C. Lin, W. P. Lin, T. H. Lin, M. N. Lyngbakken, C. McArthur, B. J. McVerry, P. Meza-Meneses, W. M. Monteiro, S. C. Morpeth, A. Mourad, M. J. Mulligan, S. Murthy, S. Naggie, S. Narayanasamy, A. Nichol, L. A. Novack, S. M. O'Brien, N. L. Okeke, L. Perez, R. Perez-Padilla, L. Perrin, A. Remigio-Luna, N. E. Rivera-Martinez, F. W. Rockhold, S. Rodriguez-Llamazares, R. Rolfe, R. Rosa, H. Rosjo, V. S. Sampaio, T. B. Seto, M. Shahzad, S. Soliman, J. E. Stout, I. Thirion-Romero, A. B. Troxel, T. Y. Tseng, N. A. Turner, R. J. Ulrich, S. R. Walsh, S. A. Webb, J. M. Weehuizen, M. Velinova, H. L. Wong, R. Wrenn, F. G. Zampieri, W. Zhong, D. Moher, S. N. Goodman, J. P. A. Ioannidis and L. G. Hemkens (2021). "Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials." *Nat Commun* **12**(1): 2349.
- Baden, L. R., H. M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, D. Diemert, S. A. Spector, N. Rouphael, C. B. Creech, J. McGettigan, S. Khetan, N. Segall, J. Solis, A. Brosz, C. Fierro, H. Schwartz, K. Neuzil, L. Corey, P. Gilbert, H. Janes, D. Follmann, M. Marovich, J. Mascola, L. Polakowski, J. Ledgerwood, B. S. Graham, H. Bennett, R. Pajon, C. Knightly, B. Leav, W. Deng, H. Zhou, S. Han, M. Ivarsson, J. Miller, T. Zaks and C. S. Group (2021). "Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine." *N Engl J Med* **384**(5): 403-416.
- Baggio, S., H. Spechbach, N. Vernaz, I. Guessous, L. Getaz, L. Kaiser, F. Chappuis, J. Salamun and F. Jacqueroiz (2021). "SARS-CoV-2 testing strategy: A comparison of restricted and extended strategies in a Swiss outpatient cohort from the community and hospital employees." *PLoS One* **16**(4): e0250021.
- Baird, A., R. Z. Florkiewicz, P. A. Maher, R. J. Kaner and D. P. Hajjar (1990). "Mediation of virion penetration into vascular cells by association of basic fibroblast growth factor with herpes simplex virus type 1." *Nature* **348**(6299): 344-346.
- Barco, S., D. Voci, U. Held, T. Sebastian, R. Bingisser, G. Colucci, D. Duerschmied, A. Frenk, B. Gerber, A. Gotschi, S. V. Konstantinides, F. Mach, H. Robert-Ebadi, T. Rosemann, N. R. Simon, H. Spechbach, D. Spirik, S. Stortecky, L. Vaisnora, M. Righini, N. Kucher and O. Investigators (2022). "Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial." *Lancet Haematol* **9**(8): e585-e593.
- Bayer J., M. K. O., Happ J., Cordes, U. (1980). "Dobesilate reduces microvascular permeability to plasma proteins in diabetes mellitus." *Dtsch. Mod. Wschr.* **46**: 1604-1608.
- Berger, A., M. T. N. Nsoga, F. J. Perez-Rodriguez, Y. A. Aad, P. Sattonnet-Roche, A. Gayet-Ageron, C. Jaksic, G. Torriani, E. Boehm, I. Kronig, J. A. Sacks, M. de Vos, F. J. Bausch, F. Chappuis, A. Renzoni, L. Kaiser, M. Schibler and I. Eckerle (2021). "Diagnostic accuracy of two commercial SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests at the point of care in community-based testing centers." *PLoS One* **16**(3): e0248921.
- Bermejo-Jambrina, M., J. Eder, T. M. Kaptein, J. L. van Hamme, L. C. Helgers, K. E. Vlaming, P. J. M. Brouwer, A. C. van Nuenen, M. Spaargaren, G. J. de Bree, B. M. Nijmeijer, N. A. Kootstra, M. J. van Gils, R. W. Sanders and T. B. H. Geijtenbeek (2021). "Infection and transmission of SARS-CoV-2 depend on heparan sulfate proteoglycans." *EMBO J* **40**(20): e106765.
- Blanco-Melo, D., B. E. Nilsson-Payant, W. C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Moller, T. X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, T. T. Wang, R. E. Schwartz, J. K. Lim, R. A. Albrecht and B. R. tenOever (2020). "Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19." *Cell* **181**(5): 1036-1045 e1039.

BMJ living WHO guideline on drugs for covid-19, <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>, consulté le 08.11.2023.

Boulware, D. R., T. A. Murray, J. L. Proper, C. J. Tignanelli, J. B. Buse, D. M. Liebovitz, J. M. Nicklas, K. Cohen, M. A. Puskarich, H. K. Belani, L. K. Siegel, N. R. Klatt, D. J. Odde, A. B. Karger, N. E. Ingraham, K. M. Hartman, V. Rao, A. A. Hagen, B. Patel, S. L. Fenno, N. Avula, N. V. Reddy, S. M. Erickson, S. Lindberg, R. Friction, S. Lee, A. Zaman, H. G. Saveraid, W. J. Tordsen, M. F. Pullen, N. E. Sherwood, J. D. Huling, C. T. Bramante and C.-O. s. team (2023). "Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination and Booster on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Symptom Severity Over Time in the COVID-OUT Trial." *Clin Infect Dis* **76**(3): e1-e9.

Brown, M. J., W. Alazawi and S. Kanoni (2021). "Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19." *N Engl J Med* **385**(12): 1147.

Cegolon, L., G. Mastrangelo, E. Emanuelli, R. Camerotto, G. Spinato and D. Frezza (2022). "Early Negativization of SARS-CoV-2 Infection by Nasal Spray of Seawater plus Additives: The RENAISSANCE Open-Label Controlled Clinical Trial." *Pharmaceutics* **14**(11).

Cevik, M., K. Kuppalli, J. Kindrachuk and M. Peiris (2020). "Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2." *BMJ* **371**: m3862.

Chen, J., Z. Z. Zhang, Y. K. Chen, Q. X. Long, W. G. Tian, H. J. Deng, J. L. Hu, X. X. Zhang, L. Pu, J. L. Xiang, D. X. Wang, P. Hu, F. C. Zhou, Z. J. Li, H. M. Xu, X. F. Cai, D. Q. Wang, Y. Hu, N. Tang, B. Z. Liu, G. C. Wu and A. L. Huang (2020). "The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China." *Genes Dis* **7**(4): 535-541.

Chen, P., A. Nirula, B. Heller, R. L. Gottlieb, J. Boscia, J. Morris, G. Huhn, J. Cardona, B. Mocherla, V. Stosor, I. Shawa, A. C. Adams, J. Van Naarden, K. L. Custer, L. Shen, M. Durante, G. Oakley, A. E. Schade, J. Sabo, D. R. Patel, P. Klekotka, D. M. Skovronsky and B.-. Investigators (2021). "SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19." *N Engl J Med* **384**(3): 229-237.

Cheng, H. Y., S. W. Jian, D. P. Liu, T. C. Ng, W. T. Huang, H. H. Lin and C.-O. I. T. Taiwan (2020). "Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset." *JAMA Intern Med* **180**(9): 1156-1163.

Chevallier Lugon, C., M. Smit, J. Salamun, M. Abderrahmane, O. Braillard, M. Nehme, F. Jacqueroz Bausch, I. Guessous and H. Spechbach (2021). "Novel outpatient management of mild to moderate COVID-19 spares hospital capacity and safeguards patient outcome: The Geneva PneumoCoV-Ambu study." *PLoS One* **16**(3): e0247774.

Clausen, T. M., D. R. Sandoval, C. B. Spleid, J. Pihl, H. R. Perrett, C. D. Painter, A. Narayanan, S. A. Majowicz, E. M. Kwong, R. N. McVicar, B. E. Thacker, C. A. Glass, Z. Yang, J. L. Torres, G. J. Golden, P. L. Bartels, R. N. Porell, A. F. Garretson, L. Laubach, J. Feldman, X. Yin, Y. Pu, B. M. Hauser, T. M. Caradonna, B. P. Kellman, C. Martino, P. Gordts, S. K. Chanda, A. G. Schmidt, K. Godula, S. L. Leibel, J. Jose, K. D. Corbett, A. B. Ward, A. F. Carlin and J. D. Esko (2020). "SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2." *Cell* **183**(4): 1043-1057 e1015.

Coelmont, L., X. Hanouille, U. Chatterji, C. Berger, J. Snoeck, M. Bobardt, P. Lim, I. Vliegen, J. Paeshuyse, G. Vuagniaux, A. M. Vandamme, R. Bartenschlager, P. Gallay, G. Lippens and J. Neyts (2010). "DEB025 (Alisporivir) inhibits hepatitis C virus replication by preventing a cyclophilin A induced cis-trans isomerisation in domain II of NS5A." *PLoS One* **5**(10): e13687.

Cui, J., F. Li and Z. L. Shi (2019). "Origin and evolution of pathogenic coronaviruses." *Nat Rev Microbiol* **17**(3): 181-192.

Davis, H. E., L. McCorkell, J. M. Vogel and E. J. Topol (2023). "Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations." *Nat Rev Microbiol* **21**(3): 133-146.

Dejnirattisai, W., J. Huo, D. Zhou, J. Zahradnik, P. Supasa, C. Liu, H. M. E. Duyvesteyn, H. M. Ginn, A. J. Mentzer, A. Tuekprakhon, R. Nutalai, B. Wang, A. Djokaite, S. Khan, O. Avinoam, M. Bahar, D. Skelly, S. Adele, S. A. Johnson, A. Amini, T. G. Ritter, C. Mason, C. Dold, D. Pan, S. Assadi, A. Bellass, N. Omo-Dare, D. Koeckerling, A. Flaxman, D. Jenkin, P. K. Aley, M. Voysey, S. A. Costa Clemens, F. G. Naveca, V. Nascimento, F. Nascimento, C. Fernandes da Costa, P. C. Resende, A. Pauvolid-Correa, M. M. Siqueira, V. Baillie, N. Serafin, G. Kwatra, K. Da Silva, S. A. Madhi, M. C. Nunes, T. Malik, P. J. M. Openshaw, J. K. Baillie, M. G. Semple, A. R. Townsend, K. A. Huang, T. K. Tan, M. W. Carroll, P. Klenerman, E. Barnes, S. J. Dunachie, B. Constantinides, H. Webster, D. Crook, A. J. Pollard, T. Lambe, O. Consortium, I. C. Consortium, N. G. Paterson, M. A. Williams, D. R. Hall, E. E. Fry, J. Mongkolsapaya, J. Ren, G. Schreiber, D. I. Stuart and G. R. Screaton (2022). "SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses." *Cell* **185**(3): 467-484 e415.

Eales, O., D. Haw, H. Wang, C. Atchison, D. Ashby, G. S. Cooke, W. Barclay, H. Ward, A. Darzi, C. A. Donnelly, M. Chadeau-Hyam, P. Elliott and S. Riley (2023). "Dynamics of SARS-CoV-2 infection hospitalisation and infection fatality ratios over 23 months in England." *PLoS Biol* **21**(5): e3002118.

Eder, J., M. Bermejo-Jambrina, K. E. Vlaming, T. M. Kaptein, V. Zaderer, E. M. Kemper, D. Wilflingseder, S. Reitsma, G. J. de Bree, D. M. Cohn and T. B. H. Geijtenbeek (2022). "Inhalation of Low Molecular Weight Heparins as Prophylaxis against SARS-CoV-2." *mBio* **13**(6): e0255822.

Eikelboom, J. W., S. S. Jolly, E. P. Belley-Cote, R. P. Whitlock, S. Rangarajan, L. Xu, L. Heenan, S. I. Bangdiwala, W. M. Tarhuni, M. Hassany, A. Kontsevaya, W. Harper, S. K. Sharma, P. Lopez-Jaramillo, A. L. Dans, L. M. Palileo-Villanueva, A. Avezum, P. Pais, D. Xavier, C. Felix, A. Yusufali, R. D. Lopes, O. Berwanger, Z. Ali, S. Wasserman, S. S. Anand, J. Bosch, S. Choudhri, M. E. Farkouh, M. Loeb and S. Yusuf (2022). "Colchicine and aspirin in community patients with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial." *Lancet Respir Med* **10**(12): 1160-1168.

Fajgenbaum, D. C. and C. H. June (2020). "Cytokine Storm." *N Engl J Med* **383**(23): 2255-2273.

Fernandez, I. S., P. Cuevas, J. Angulo, P. Lopez-Navajas, A. Canales-Mayordomo, R. Gonzalez-Corrochano, R. M. Lozano, S. Valverde, J. Jimenez-Barbero, A. Romero and G. Gimenez-Gallego (2010). "Gentisic acid, a compound associated with plant defense and a metabolite of aspirin, heads a new class of in vivo fibroblast growth factor inhibitors." *J Biol Chem* **285**(15): 11714-11729.

Fischer, W. A., 2nd, J. J. Eron, Jr., W. Holman, M. S. Cohen, L. Fang, L. J. Szewczyk, T. P. Sheahan, R. Baric, K. R. Mollan, C. R. Wolfe, E. R. Duke, M. M. Azizad, K. Borroto-Esoda, D. A. Wohl, R. W. Coombs, A. James Loftis, P. Alabanza, F. Lipansky and W. P. Painter (2022). "A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus." *Sci Transl Med* **14**(628): eabl7430.

Gallay, P. A. and K. Lin (2013). "Profile of alisporivir and its potential in the treatment of hepatitis C." *Drug Des Devel Ther* **7**: 105-115.

Gottlieb, R. L., C. E. Vaca, R. Paredes, J. Mera, B. J. Webb, G. Perez, G. Oguchi, P. Ryan, B. U. Nielsen, M. Brown, A. Hidalgo, Y. Sachdeva, S. Mittal, O. Osiyemi, J. Skarbinski, K. Juneja, R. H. Hyland, A. Osinusi, S. Chen, G. Camus, M. Abdelghany, S. Davies, N. Behenna-Renton, F. Duff, F. M. Marty, M. J. Katz, A. A. Ginde, S. M. Brown, J. T. Schiffer, J. A. Hill and G.-U.-. Investigators (2022). "Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients." *N Engl J Med* **386**(4): 305-315.

Guan, W. J., W. H. Liang, Y. Zhao, H. R. Liang, Z. S. Chen, Y. M. Li, X. Q. Liu, R. C. Chen, C. L. Tang, T. Wang, C. Q. Ou, L. Li, P. Y. Chen, L. Sang, W. Wang, J. F. Li, C. C. Li, L. M. Ou, B. Cheng, S. Xiong, Z. Y. Ni, J. Xiang, Y. Hu, L. Liu, H. Shan, C. L. Lei, Y. X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y. H. Hu, P. Peng, J. M. Wang, J. Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. J. Zheng, S. Q. Qiu, J. Luo, C. J. Ye, S. Y. Zhu, L. L. Cheng, F. Ye, S. Y. Li, J. P. Zheng, N. F. Zhang, N. S. Zhong, J. X. He and C. China Medical Treatment Expert Group for (2020). "Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis." *Eur Respir J* **55**(5).

Gupta, A., Y. Gonzalez-Rojas, E. Juarez, M. Crespo Casal, J. Moya, D. R. Falci, E. Sarkis, J. Solis, H. Zheng, N. Scott, A. L. Cathcart, C. M. Hebner, J. Sager, E. Mogalian, C. Tipple, A. Peppercorn, E. Alexander, P. S. Pang, A. Free, C. Brinson, M. Aldinger, A. E. Shapiro and C.-I. Investigators (2021). "Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab." *N Engl J Med* **385**(21): 1941-1950.

Hacisuleyman, E., C. Hale, Y. Saito, N. E. Blachere, M. Bergh, E. G. Conlon, D. J. Schaefer-Babajew, J. DaSilva, F. Muecksch, C. Gaebler, R. Lifton, M. C. Nussenzweig, T. Hatziioannou, P. D. Bieniasz and R. B. Darnell (2021). "Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants." *N Engl J Med* **384**(23): 2212-2218.

Hall, V., S. Foulkes, F. Insalata, P. Kirwan, A. Saei, A. Atti, E. Wellington, J. Khawam, K. Munro, M. Cole, C. Tranquillini, A. Taylor-Kerr, N. Hettiarachchi, D. Calbraith, N. Sajedi, I. Milligan, Y. Themistocleous, D. Corrigan, L. Cromey, L. Price, S. Stewart, E. de Lacy, C. Norman, E. Linley, A. D. Otter, A. Semper, J. Hewson, S. D'Arcangelo, M. Chand, C. S. Brown, T. Brooks, J. Islam, A. Charlett, S. Hopkins and S. S. Group (2022). "Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection." *N Engl J Med* **386**(13): 1207-1220.

Hammond, J., H. Leister-Tebbe, A. Gardner, P. Abreu, W. Bao, W. Wisemandle, M. Baniecki, V. M. Hendrick, B. Damle, A. Simon-Campos, R. Pypstra, J. M. Rusnak and E.-H. Investigators (2022). "Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19." *N Engl J Med* **386**(15): 1397-1408.

Harris, H. M., K. L. Boyet, H. Liu, R. Dwivedi, N. M. Ashpole, R. Tandon, G. L. Bidwell, 3rd, Z. Cheng, L. A. Fassero, C. S. Yu, V. H. Pomin, D. Mitra, K. A. Harrison, E. Dahl, B. J. Gurley, A. K. Kotha, M. B. Chougule and J. S. Sharp (2022). "Safety and Pharmacokinetics of Intranasally Administered Heparin." *Pharm Res* **39**(3): 541-551.

Harrison, A. G., T. Lin and P. Wang (2020). "Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis." *Trends Immunol* **41**(12): 1100-1115.

- Hoffmann, M., H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Kruger, T. Herrler, S. Erichsen, T. S. Schiergens, G. Herrler, N. H. Wu, A. Nitsche, M. A. Muller, C. Drosten and S. Pohlmann (2020). "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor." *Cell* **181**(2): 271-280 e278.
- Huygens, S., B. Oude Munnink, A. Gharbharan, M. Koopmans and B. Rijnders (2023). "Sotrovimab Resistance and Viral Persistence After Treatment of Immunocompromised Patients Infected With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron Variant." *Clin Infect Dis* **76**(3): e507-e509.
- Jacquerioz, F., S. Baggio, A. Gayet-Ageron, F. Chappuis, L. Getaz, I. Guessous, L. Kaiser, N. Vernaz, S. Yerly, J. Salamun and H. Spechbach (2021). "Development and validation of the OUTCoV score to predict the risk of hospitalisation among patients with SARS-CoV-2 infection in ambulatory settings: a prospective cohort study." *BMJ Open* **11**(6): e044242.
- Jaffe, S. (2020). "Regulators split on antimalarials for COVID-19." *Lancet* **395**(10231): 1179.
- Jara, A., E. A. Undurraga and R. Araos (2021). "Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. Reply." *N Engl J Med* **385**(14): 1338-1339.
- Jayk Bernal, A., M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes, A. Martin-Quiros, Y. Caraco, A. Williams-Diaz, M. L. Brown, J. Du, A. Pedley, C. Assaid, J. Strizki, J. A. Grobler, H. H. Shamsuddin, R. Tipping, H. Wan, A. Paschke, J. R. Butterson, M. G. Johnson, C. De Anda and M. O.-O. S. Group (2022). "Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients." *N Engl J Med* **386**(6): 509-520.
- Kaizer, A. M., N. I. Shapiro, J. Wild, S. M. Brown, B. J. Cwik, K. W. Hart, A. E. Jones, M. S. Pulia, W. H. Self, C. Smith, S. A. Smith, P. C. Ng, B. T. Thompson, T. W. Rice, C. J. Lindsell and A. A. Ginde (2023). "Lopinavir/ritonavir for treatment of non-hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial." *Int J Infect Dis* **128**: 223-229.
- Kaner, R. J., A. Baird, A. Mansukhani, C. Basilico, B. D. Summers, R. Z. Florkiewicz and D. P. Hajjar (1990). "Fibroblast growth factor receptor is a portal of cellular entry for herpes simplex virus type 1." *Science* **248**(4961): 1410-1413.
- Kashour, Z., M. Riaz, M. A. Garbati, O. AIDosary, H. Tlayjeh, D. Gerberi, M. H. Murad, M. R. Sohail, T. Kashour and I. M. Tleyjeh (2021). "Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis." *J Antimicrob Chemother* **76**(1): 30-42.
- Katopodis, P., V. Anikin, H. S. Randeve, D. A. Spandidos, K. Chatha, I. Kyrou and E. Karteris (2020). "Pan-cancer analysis of transmembrane protease serine 2 and cathepsin L that mediate cellular SARS-CoV-2 infection leading to COVID-19." *Int J Oncol* **57**(2): 533-539.
- Khoo, S. H., R. Fitzgerald, T. Fletcher, S. Ewings, T. Jaki, R. Lyon, N. Downs, L. Walker, O. Tansley-Hancock, W. Greenhalf, C. Woods, H. Reynolds, E. Marwood, P. Mozgunov, E. Adams, K. Bullock, W. Holman, M. D. Bula, J. L. Gibney, G. Saunders, A. Corkhill, C. Hale, K. Thorne, J. Chiong, S. Condie, H. Pertinez, W. Painter, E. Wrixon, L. Johnson, S. Yeats, K. Mallard, M. Radford, K. Fines, V. Shaw, A. Owen, D. G. Laloo, M. Jacobs and G. Griffiths (2021). "Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study." *J Antimicrob Chemother* **76**(12): 3286-3295.
- Khoo, S. H., R. FitzGerald, G. Saunders, C. Middleton, S. Ahmad, C. J. Edwards, D. Hadjiyiannakis, L. Walker, R. Lyon, V. Shaw, P. Mozgunov, J. Periselnis, C. Woods, K. Bullock, C. Hale, H. Reynolds, N. Downs, S. Ewings, A. Buadi, D. Cameron, T. Edwards, E. Knox, I. Donovan-Banfield, W. Greenhalf, J. Chiong, L. Lavelle-Langham, M. Jacobs, J. Northey, W. Painter, W. Holman, D. G. Laloo, M. Tetlow, J. A. Hiscox, T. Jaki, T. Fletcher, G. Griffiths and A. C.-S. Group (2023). "Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial." *Lancet Infect Dis* **23**(2): 183-195.
- Kiyan, Y., A. Schultalbers, E. Chernobryvaia, S. Tkachuk, S. Rong, N. Shushakova and H. Haller (2022). "Calcium dobesilate reduces SARS-CoV-2 entry into endothelial cells by inhibiting virus binding to heparan sulfate." *Sci Rep* **12**(1): 16878.
- Kuba, K., Y. Imai, S. Rao, H. Gao, F. Guo, B. Guan, Y. Huan, P. Yang, Y. Zhang, W. Deng, L. Bao, B. Zhang, G. Liu, Z. Wang, M. Chappell, Y. Liu, D. Zheng, A. Leibbrandt, T. Wada, A. S. Slutsky, D. Liu, C. Qin, C. Jiang and J. M. Penninger (2005). "A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury." *Nat Med* **11**(8): 875-879.
- Kumar, A., A. Arora, P. Sharma, S. A. Anikhindi, N. Bansal, V. Singla, S. Khare and A. Srivastava (2020). "Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis." *SSRN*: 3566166.
- Labhardt, N. D., M. Smit, I. Petignat, T. Perneger, A. Marinosci, P. Ustero, M. P. Diniz Ribeiro, S. Ragozzino, G. J. Nicoletti, P. B. Fare, D. O. Andrey, F. Jacquerioz, D. Lebowitz, T. Agoritsas, B. Meyer, H. Spechbach, J. Salamun, I. Guessous, F. Chappuis, L. Kaiser, L. A. Decosterd, B. Grinsztejn, E. Bernasconi, S. W. Cardoso, A. Calmy and

F. Team (2021). "Post-exposure Lopinavir-Ritonavir Prophylaxis versus Surveillance for Individuals Exposed to SARS-CoV-2: The COPEP Pragmatic Open-Label, Cluster Randomized Trial." *EClinicalMedicine* **42**: 101188.

Lan, J., J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan, Q. Zhang, X. Shi, Q. Wang, L. Zhang and X. Wang (2020). "Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor." *Nature* **581**(7807): 215-220.

Lee, L. Y. Y., R. Suryadinata, C. McCafferty, V. Ignjatovic, D. F. J. Purcell, P. Robinson, C. J. Morton, M. W. Parker, G. P. Anderson, P. Monagle, K. Subbarao and J. A. Neil (2022). "Heparin Inhibits SARS-CoV-2 Replication in Human Nasal Epithelial Cells." *Viruses* **14**(12).

Levine, A. C., Y. Fukuta, M. A. Huaman, J. Ou, B. R. Meisenberg, B. Patel, J. H. Paxton, D. F. Hanley, B. J. A. Rijnders, A. Gharbharan, C. Rokx, J. J. Zwaginga, A. Alemany, O. Mitja, D. Ouchi, P. Millat-Martinez, V. Durkalski-Mauldin, F. K. Korley, L. J. Dumont, C. W. Callaway, R. Libster, G. P. Marc, D. Wappner, I. Esteban, F. Polack and D. J. Sullivan (2023). "Coronavirus Disease 2019 Convalescent Plasma Outpatient Therapy to Prevent Outpatient Hospitalization: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 5 Randomized Trials." *Clin Infect Dis* **76**(12): 2077-2086.

Li, F. (2016). "Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins." *Annu Rev Virol* **3**(1): 237-261.

Liu, J., R. Cao, M. Xu, X. Wang, H. Zhang, H. Hu, Y. Li, Z. Hu, W. Zhong and M. Wang (2020). "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro." *Cell Discov* **6**: 16.

Liu, L., P. Chopra, X. Li, K. M. Bouwman, S. M. Tompkins, M. A. Wolfert, R. P. de Vries and G. J. Boons (2021). "Heparan sulfate proteoglycans as attachment factor for SARS-CoV-2." *bioRxiv*.

Liu, P. P., A. Blet, D. Smyth and H. Li (2020). "The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System." *Circulation* **142**(1): 68-78.

Mahmudpour, M., J. Roozbeh, M. Keshavarz, S. Farrokhi and I. Nabipour (2020). "COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation." *Cytokine* **133**: 155151.

Mangalmurti, N. and C. A. Hunter (2020). "Cytokine Storms: Understanding COVID-19." *Immunity* **53**(1): 19-25.

Marconi, V. C., A. V. Ramanan, S. de Bono, C. E. Kartman, V. Krishnan, R. Liao, M. L. B. Piruzeli, J. D. Goldman, J. Alatorre-Alexander, R. de Cassia Pellegrini, V. Estrada, M. Som, A. Cardoso, S. Chakladar, B. Crowe, P. Reis, X. Zhang, D. H. Adams, E. W. Ely and C.-B. S. Group (2021). "Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial." *Lancet Respir Med* **9**(12): 1407-1418.

Million, M., J. C. Lagier, P. Gautret, P. Colson, P. E. Fournier, S. Amrane, M. Hocquart, M. Mailhe, V. Esteves-Vieira, B. Doudier, C. Aubry, F. Correard, A. Giraud-Gatineau, Y. Roussel, C. Berenger, N. Cassir, P. Seng, C. Zandotti, C. Dhiver, I. Ravaux, C. Tomei, C. Eldin, H. Tissot-Dupont, S. Honore, A. Stein, A. Jacquier, J. C. Deharo, E. Chabriere, A. Levasseur, F. Fenollar, J. M. Rolain, Y. Obadia, P. Brouqui, M. Drancourt, B. La Scola, P. Parola and D. Raoult (2020). "Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France." *Travel Med Infect Dis* **35**: 101738.

Mitja, O., G. Reis, D. R. Boulware, A. M. Spivak, A. Sarwar, C. Johnston, B. Webb, M. D. Hill, D. Smith, P. Kremsner, M. Curran, D. Carter, J. Alexander, M. Corbacho, T. C. Lee, K. H. Hullsiek, E. G. McDonald, R. Hess, M. Hughes, J. M. Baeten, I. Schwartz, L. Metz, L. Richer, K. W. Chew, E. Daar, D. Wohl and M. Dunne (2023). "Hydroxychloroquine for treatment of non-hospitalized adults with COVID-19: A meta-analysis of individual participant data of randomized trials." *Clin Transl Sci* **16**(3): 524-535.

Mukae, H., H. Yotsuyanagi, N. Ohmagari, Y. Doi, T. Imamura, T. Sonoyama, T. Fukuhara, G. Ichihashi, T. Sanaki, K. Baba, Y. Takeda, Y. Tsuge and T. Uehara (2022). "A Randomized Phase 2/3 Study of Ensitrelvir, a Novel Oral SARS-CoV-2 3C-Like Protease Inhibitor, in Japanese Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: Results of the Phase 2a Part." *Antimicrob Agents Chemother* **66**(10): e0069722.

Mukae, H., H. Yotsuyanagi, N. Ohmagari, Y. Doi, H. Sakaguchi, T. Sonoyama, G. Ichihashi, T. Sanaki, K. Baba, Y. Tsuge and T. Uehara (2023). "Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study." *Clin Infect Dis* **76**(8): 1403-1411.

Naggie, S., D. R. Boulware, C. J. Lindsell, T. G. Stewart, A. J. Slandzicki, S. C. Lim, J. Cohen, D. Kavtaradze, A. P. Amon, A. Gabriel, N. Gentile, G. M. Felker, D. Jayaweera, M. W. McCarthy, M. Sulkowski, R. L. Rothman, S. Wilson, A. DeLong, A. Remaly, R. Wilder, S. Collins, S. E. Dunsmore, S. J. Adam, F. Thicklin, G. J. Hanna, A. A. Ginde, M. Castro, K. McTigue, E. Shenkman, A. F. Hernandez, I. Accelerating Covid-19 Therapeutic, G. Vaccines -6 Study and Investigators (2023). "Effect of Higher-Dose Ivermectin for 6 Days vs Placebo on Time to Sustained Recovery in Outpatients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* **329**(11): 888-897.

- Nehme, M., O. Braillard, G. Alcoba, S. Aebischer Perone, D. Courvoisier, F. Chappuis, I. Guessous and T. Covicare (2021). "COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings." Ann Intern Med **174**(5): 723-725.
- Neuman, B. W., B. D. Adair, C. Yoshioka, J. D. Quispe, G. Orca, P. Kuhn, R. A. Milligan, M. Yeager and M. J. Buchmeier (2006). "Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy." J Virol **80**(16): 7918-7928.
- Njau, F., N. Shushakova, H. Schenk, V. C. Wulfmeyer, R. Bollin, J. Menne and H. Haller (2020). "Calcium dobesilate reduces VEGF signaling by interfering with heparan sulfate binding site and protects from vascular complications in diabetic mice." PLoS One **15**(1): e0218494.
- Palayew, A., O. Norgaard, K. Safreed-Harmon, T. H. Andersen, L. N. Rasmussen and J. V. Lazarus (2020). "Pandemic publishing poses a new COVID-19 challenge." Nat Hum Behav **4**(7): 666-669.
- Pochtovyi, A. A., D. D. Kustova, A. E. Siniavin, I. V. Dolzhikova, E. V. Shidlovskaya, O. G. Shpakova, L. A. Vasilchenko, A. A. Glavatskaya, N. A. Kuznetsova, A. A. Iliukhina, A. Y. Shelkov, O. M. Grinkevich, A. G. Komarov, D. Y. Logunov, V. A. Gushchin and A. L. Gintsburg (2023). "In Vitro Efficacy of Antivirals and Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 Omicron Lineages XBB.1.9.1, XBB.1.9.3, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.4, BQ.1.1.45, CH.1.1, and CL.1." Vaccines (Basel) **11**(10).
- Polack, F. P., S. J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, J. L. Perez, G. Perez Marc, E. D. Moreira, C. Zerbini, R. Bailey, K. A. Swanson, S. Roychoudhury, K. Koury, P. Li, W. V. Kalina, D. Cooper, R. W. Frenck, Jr., L. L. Hammitt, O. Tureci, H. Nell, A. Schaefer, S. Unal, D. B. Tresnan, S. Mather, P. R. Dormitzer, U. Sahin, K. U. Jansen, W. C. Gruber and C. C. T. Group (2020). "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine." N Engl J Med **383**(27): 2603-2615.
- Pradelle, A., S. Mainbourg, S. Provencher, E. Massy, G. Grenet and J. C. Lega (2024). "Deaths induced by compassionate use of hydroxychloroquine during the first COVID-19 wave: an estimate." Biomed Pharmacother **171**: 116055.
- Rabe, E., S. Ballarini, L. Lehr and E. D. X. S. G. Doxium (2016). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency." Phlebology **31**(4): 264-274.
- Ramakrishnan, S., D. V. Nicolau, Jr., B. Langford, M. Mahdi, H. Jeffers, C. Mwasuku, K. Krassowska, R. Fox, I. Binnian, V. Glover, S. Bright, C. Butler, J. L. Cane, A. Halner, P. C. Matthews, L. E. Donnelly, J. L. Simpson, J. R. Baker, N. T. Fadai, S. Peterson, T. Bengtsson, P. J. Barnes, R. E. K. Russell and M. Bafadhel (2021). "Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial." Lancet Respir Med **9**(7): 763-772.
- Reis, G., E. A. Dos Santos Moreira-Silva, D. C. M. Silva, L. Thabane, A. C. Milagres, T. S. Ferreira, C. V. Q. Dos Santos, V. H. de Souza Campos, A. M. R. Nogueira, A. de Almeida, E. D. Callegari, A. D. de Figueiredo Neto, L. C. M. Savassi, M. I. C. Simplicio, L. B. Ribeiro, R. Oliveira, O. Harari, J. I. Forrest, H. Ruton, S. Sprague, P. McKay, A. V. Glushchenko, C. R. Rayner, E. J. Lenze, A. M. Reiersen, G. H. Guyatt, E. J. Mills and T. investigators (2022). "Effect of early treatment with flvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial." Lancet Glob Health **10**(1): e42-e51.
- Saenz-Aldea, M., A. Salgado-Barreira, M. Taracido Trunk, M. Pineiro-Lamas, M. T. Herdeiro, M. Portela-Romero, M. Saez and A. Figueiras (2023). "Colchicine and risk of hospitalization due to COVID-19: A population-based study." J Med Virol **95**(2): e28496.
- Santacroce, L., I. A. Charitos, D. M. Carretta, E. De Nitto and R. Lovero (2021). "The human coronaviruses (HCoVs) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection." J Mol Med (Berl) **99**(1): 93-106.
- Sarrazin, S., W. C. Lamanna and J. D. Esko (2011). "Heparan sulfate proteoglycans." Cold Spring Harb Perspect Biol **3**(7).
- Spechbach, H., F. Jacquerioz, V. Prendki, L. Kaiser, M. Smit, A. Calmy, F. Chappuis, I. Guessous, J. Salamun and S. Baggio (2021). "Network Analysis of Outpatients to Identify Predictive Symptoms and Combinations of Symptoms Associated With Positive/Negative SARS-CoV-2 Nasopharyngeal Swabs." Front Med (Lausanne) **8**: 685124.
- Suryawanshi, R. K., C. D. Patil, R. Koganti, S. K. Singh, J. M. Ames and D. Shukla (2021). "Heparan Sulfate Binding Cationic Peptides Restrict SARS-CoV-2 Entry." Pathogens **10**(7).
- Suschek, C., H. Kolb and V. Kolb-Bachofen (1997). "Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells." Br J Pharmacol **122**(7): 1502-1508.
- Takashita, E., N. Kinoshita, S. Yamayoshi, Y. Sakai-Tagawa, S. Fujisaki, M. Ito, K. Iwatsuki-Horimoto, S. Chiba, P. Halfmann, H. Nagai, M. Saito, E. Adachi, D. Sullivan, A. Pekosz, S. Watanabe, K. Maeda, M. Imai, H. Yotsuyanagi,

- H. Mitsuya, N. Ohmagari, M. Takeda, H. Hasegawa and Y. Kawaoka (2022). "Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant." *N Engl J Med* **386**(10): 995-998.
- Tandon, R., J. S. Sharp, F. Zhang, V. H. Pomin, N. M. Ashpole, D. Mitra, M. G. McCandless, W. Jin, H. Liu, P. Sharma and R. J. Linhardt (2021). "Effective Inhibition of SARS-CoV-2 Entry by Heparin and Enoxaparin Derivatives." *J Virol* **95**(3).
- Tang, T., M. Bidon, J. A. Jaimes, G. R. Whittaker and S. Daniel (2020). "Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development." *Antiviral Res* **178**: 104792.
- Unoh, Y., S. Uehara, K. Nakahara, H. Nobori, Y. Yamatsu, S. Yamamoto, Y. Maruyama, Y. Taoda, K. Kasamatsu, T. Suto, K. Kouki, A. Nakahashi, S. Kawashima, T. Sanaki, S. Toba, K. Uemura, T. Mizutare, S. Ando, M. Sasaki, Y. Orba, H. Sawa, A. Sato, T. Sato, T. Kato and Y. Tachibana (2022). "Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19." *J Med Chem* **65**(9): 6499-6512.
- Varga, Z., A. J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A. S. Zinkernagel, M. R. Mehra, R. A. Schuepbach, F. Ruschitzka and H. Moch (2020). "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19." *Lancet* **395**(10234): 1417-1418.
- Voci, D., A. Gotschi, U. Held, R. Bingisser, G. Colucci, D. Duerschmied, R. M. Fumagalli, B. Gerber, B. Hasse, D. I. Keller, S. V. Konstantinides, F. Mach, S. K. Rampini, M. Righini, H. Robert-Ebadi, T. Rosemann, S. Roth-Zetsche, T. Sebastian, N. R. Simon, D. Spirik, S. Stortecy, L. Vaisnora, N. Kucher, S. Barco and O. investigators (2023). "Enoxaparin for outpatients with COVID-19: 90-day results from the randomised, open-label, parallel-group, multinational, phase III OVID trial." *Thromb Res* **221**: 157-163.
- Weinreich, D. M., S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore, B. J. Musser, Y. Soo, D. Rofail, J. Im, C. Perry, C. Pan, R. Hosain, A. Mahmood, J. D. Davis, K. C. Turner, A. T. Hooper, J. D. Hamilton, A. Baum, C. A. Kyratsous, Y. Kim, A. Cook, W. Kampman, A. Kohli, Y. Sachdeva, X. Graber, B. Kowal, T. DiCioccio, N. Stahl, L. Lipsich, N. Braunstein, G. Herman, G. D. Yancopoulos and I. Trial (2021). "REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19." *N Engl J Med* **384**(3): 238-251.
- Weinreich, D. M., S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore, J. Xiao, A. T. Hooper, J. D. Hamilton, B. J. Musser, D. Rofail, M. Hussein, J. Im, D. Y. Atmodjo, C. Perry, C. Pan, A. Mahmood, R. Hosain, J. D. Davis, K. C. Turner, A. Baum, C. A. Kyratsous, Y. Kim, A. Cook, W. Kampman, L. Roque-Guerrero, G. Acloque, H. Aazami, K. Cannon, J. A. Simon-Campos, J. A. Bocchini, B. Kowal, A. T. DiCioccio, Y. Soo, G. P. Geba, N. Stahl, L. Lipsich, N. Braunstein, G. Herman, G. D. Yancopoulos and I. Trial (2021). "REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19." *N Engl J Med* **385**(23): e81.
- Wolfel, R., V. M. Corman, W. Guggemos, M. Seilmaier, S. Zange, M. A. Muller, D. Niemeyer, T. C. Jones, P. Vollmar, C. Rothe, M. Hoelscher, T. Bleicker, S. Brunink, J. Schneider, R. Ehmann, K. Zwirgmaier, C. Drosten and C. Wendtner (2020). "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019." *Nature* **581**(7809): 465-469.
- Yao, H., Y. Song, Y. Chen, N. Wu, J. Xu, C. Sun, J. Zhang, T. Weng, Z. Zhang, Z. Wu, L. Cheng, D. Shi, X. Lu, J. Lei, M. Crispin, Y. Shi, L. Li and S. Li (2020). "Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus." *Cell* **183**(3): 730-738 e713.
- Yao, X., F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, X. Liu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, S. Zhan, R. Lu, H. Li, W. Tan and D. Liu (2020). "In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)." *Clin Infect Dis* **71**(15): 732-739.
- Yotsuyanagi, H., N. Ohmagari, Y. Doi, M. Yamato, N. H. Bac, B. K. Cha, T. Imamura, T. Sonoyama, G. Ichihashi, T. Sanaki, Y. Tsuge, T. Uehara and H. Mukae (2024). "Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial." *JAMA Netw Open* **7**(2): e2354991.
- Yu, L. M., M. Bafadhel, J. Dorward, G. Hayward, B. R. Saville, O. Gbinigie, O. Van Hecke, E. Ogburn, P. H. Evans, N. P. B. Thomas, M. G. Patel, D. Richards, N. Berry, M. A. Detry, C. Saunders, M. Fitzgerald, V. Harris, M. Shanyinde, S. de Lusignan, M. I. Andersson, P. J. Barnes, R. E. K. Russell, D. V. Nicolau, Jr., S. Ramakrishnan, F. D. R. Hobbs, C. C. Butler and P. T. C. Group (2021). "Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial." *Lancet* **398**(10303): 843-855.
- Yue, J., W. Jin, H. Yang, J. Faulkner, X. Song, H. Qiu, M. Teng, P. Azadi, F. Zhang, R. J. Linhardt and L. Wang (2021). "Heparan Sulfate Facilitates Spike Protein-Mediated SARS-CoV-2 Host Cell Invasion and Contributes to Increased Infection of SARS-CoV-2 G614 Mutant and in Lung Cancer." *Front Mol Biosci* **8**: 649575.
- Zaim, S., J. H. Chong, V. Sankaranarayanan and A. Harky (2020). "COVID-19 and Multiorgan Response." *Curr Probl Cardiol* **45**(8): 100618.

Zhang, J., R. J. Wang, M. Chen, X. Y. Liu, K. Ma, H. Y. Xu, W. S. Deng, Y. C. Ye, W. X. Li, X. Y. Chen and H. T. Sun (2021). "Collagen/heparan sulfate porous scaffolds loaded with neural stem cells improve neurological function in a rat model of traumatic brain injury." Neural Regen Res **16**(6): 1068-1077.

Zhang, Q., C. Z. Chen, M. Swaroop, M. Xu, L. Wang, J. Lee, A. Q. Wang, M. Pradhan, N. Hagen, L. Chen, M. Shen, Z. Luo, X. Xu, Y. Xu, W. Huang, W. Zheng and Y. Ye (2020). "Heparan sulfate assists SARS-CoV-2 in cell entry and can be targeted by approved drugs in vitro." Cell Discov **6**(1): 80.

Zhou, Y., Q. Yang, J. Chi, B. Dong, W. Lv, L. Shen and Y. Wang (2020). "Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis." Int J Infect Dis **99**: 47-56.

Zhou, Y., J. Yuan, C. Qi, X. Shao, S. Mou and Z. Ni (2017). "Calcium dobesilate may alleviate diabetes-induced endothelial dysfunction and inflammation." Mol Med Rep **16**(6): 8635-8642.